



Université de Montréal

La quétiapine dans le traitement des troubles liés à l'utilisation de substances psychoactives

Département de psychiatrie

Faculté de médecine

Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures

en vue de l'obtention du grade de M.Sc.

en Sciences biomédicales

option Sciences psychiatriques

Juillet, 2011

© Élie Rizkallah, 2011

Université de Montréal

Faculté des études supérieures

Ce mémoire intitulé :

La quétiapine dans le traitement des troubles liés à l'utilisation de substances psychoactives

présenté par :

Élie Rizkallah

a été évaluée par un jury composé des personnes suivantes :

Dre Sandra Boye, président-rapporteur

Dr Stéphane Potvin, directeur de recherche

Dr Emmanuel Stip, co-directeur

Dr Jean Perreault, membre du jury

## Résumé

**Contexte** Les troubles liés à l'utilisation de substances psychoactives (TUS) sont associés à une variété de troubles psychiatriques entre autre une instabilité comportementale et affective. Plusieurs études suggèrent que les antipsychotiques atypiques peuvent être utiles dans le traitement de la toxicomanie. L'objectif principal de la présente étude à devis ouvert est d'évaluer l'efficacité de la quétiapine sur les variables reliés à la toxicomanie chez des poly-toxicomanes sans psychose comorbide entrant en désintoxication.

**Méthodes** Dans le cadre d'une étude pharmacologique à devis ouvert d'une durée de 12 semaines, trente-trois polytoxicomanes entrant en désintoxication et répondant à un ou plusieurs critères d'abus/dépendance à une substance du DSM-IV ont été recrutés. Les patients présentant un autre trouble comorbide à l'Axe I ont été exclus. Les envies de consommer, les quantités consommées, les jours de consommation ainsi que la sévérité de la toxicomanie ont été évalués au point de départ (semaine 0) et à la fin de l'étude (semaine 12). Les symptômes psychiatriques et dépressifs furent aussi évalués.

**Résultats** 26 des 33 patients complétèrent plus de 9 semaines de traitement. Les résultats relatifs à la dernière observation reportée (LOCF) ont montré une amélioration significative des envies de consommer, des quantités consommées, des jours de consommation, de la sévérité de la toxicomanie et des symptômes psychiatriques et dépressifs.

**Conclusions** Nos résultats ne peuvent être attribués en soi aux effets pharmacologiques de la quétiapine, et ce compte tenu d'abord du type d'étude à devis ouvert à laquelle nous avons procédé, ainsi que le petit nombre de sujets impliqués et enfin le fait que les

participants étaient impliqués dans une thérapie intensive. Ceci dit, nos résultats suggèrent quand même que la quétiapine peut être bénéfique dans le traitement des toxicomanes entrant en désintoxication. Des études randomisées sont de mises pour déterminer la pertinence de ces résultats.

**Mots-clés :** Antipsychotiques atypiques, désintoxication, symptômes psychiatriques, quétiapine, troubles liés à l'utilisation de substances.

## Abstract

**Background:** Substance use disorders (SUDs) are associated with a variety of psychiatric disorders and mood and behavioral instability. Growing evidence suggests that the atypical antipsychotic quetiapine may be useful in the treatment of SUDs. The primary objective of the current open-label trial was to examine the effects of quetiapine on SUD outcomes in patients entering detoxification.

**Methods:** Thirty-three nonpsychosis SUD patients participated. Patients received quetiapine for a 12-week beginning in detoxification. Craving, quantities used and psychiatric symptoms were evaluated on baseline and at end point.

**Results:** Out of 33 recruited patients, 26 completed  $> 9$  weeks of treatment. Last observation carried forward (LOCF) analyses revealed that craving, SUD severity and quantities used improved during the study. Psychiatric and depressive symptoms also improved.

**Conclusions:** Our results cannot be attributed per se to the pharmacological effects of quetiapine owing to the open-label design of the study, the small sample size involved and the fact that patients were involved in an intensive therapy program. Nevertheless, our results indicate that quetiapine may be helpful for the treatment of SUD patients entering detoxification. Controlled studies are warranted to determine whether these results are quetiapine-related.

**Keywords** : atypical antipsychotic, detoxification, psychiatric symptom, quetiapine, substance use disorders.

## Table des matières

Résumé.....	iii
Abstract .....	v
Liste des figures .....	ix
Liste des sigles et abréviations .....	x
Remerciements.....	xiii
1. Introduction.....	1
1.1. La prévalence de la toxicomanie.....	1
1.2. Qu'est-ce que la toxicomanie ?.....	2
1.3. Neurobiologie de l'addiction et du système de récompense.....	4
1.4. Les principales substances psychotropes .....	6
1.4.1. L'alcool .....	7
1.4.2. Les psychostimulants .....	10
1.4.2.1. La cocaïne .....	10
1.4.2.2. Les amphétamines.....	11
1.4.3. Le cannabis.....	12
1.5. Les traitements .....	15
1.6. Les antipsychotiques .....	20
1.6.1. L'effet des antipsychotiques dans les modèles animaux de la toxicomanie .....	23
1.6.2. Les études chez les humains .....	24
1.6.2.1. Résultats des études chez les patients avec un double diagnostic.....	25
1.6.2.2. Résultats des études chez les patients avec un simple diagnostic.....	28
1.7. La quétiapine.....	32
1.8. Objectifs du projet de recherche .....	I
2. Article publié dans Expert Opinion on Pharmacotherapy.....	II
3. Conclusion .....	XXI
4. Bibliographie.....	XXXVII



Annexe I : Cognitions et corrélations.....	LIII
Annexe II : Article publié dans Journal of Clinical Psychopharmacology.....	LVII

## Liste des figures

Figure 1 : le cycle de l'addiction

Figure 2 : Voie dopaminergique mésolimbique

## Liste des sigles et abréviations

SPA : substances psychotropes

TUS : troubles liés à l'utilisation de substances

NIDA: National Institute on Drug Abuse

NIAAA: National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism

SNC : système nerveux central

DSM-IV : Manuel Diagnostique et Statistique des troubles mentaux-IV

APA : Association américaine de psychiatrie

NAc : noyau accumbens

ATV : aire tégmentale ventrale

DA : dopamine

D<sub>2</sub> : sites dopaminergiques <sub>2</sub>

PCP : phencyclidine

GABA : acide gamma-aminobutyrique

N-méthyl-d-aspartate : NMDA

5HT : sérotonine

5HT<sub>2A</sub> : sites sérotoninergiques <sub>2A</sub>

5HT<sub>1A</sub> : sites sérotoninergiques <sub>1A</sub>

NE : norépinephrine

MDMA : 3,4-Methylenedioxyméthamphétamine

Δ<sup>9</sup>-THC : delta<sup>9</sup>-tétrahydrocannabinol

FDA: Food and Drug Administration

SEP : symptômes extrapyramidaux

APG : antipsychotiques de première génération

ASG : antipsychotiques de seconde génération

DD : double diagnostic

SD : simple diagnostic

*Douter de tout ou tout croire sont deux solutions également commodes qui, l'une comme l'autre, nous dispensent de réfléchir (POINCARÉ)*

## Remerciements

Mes remerciements les plus sincères à toutes les personnes qui ont contribué de près ou de loin à l'élaboration de ce mémoire et à la réussite de ce travail. Et plus particulièrement, je tiens à remercier :

- L'équipe du centre ; Dr. Stéphane Potvin pour son support continu, son encouragement et son humour, Dr. Emmanuel Stip pour sa présence rassurante et Simon Zhornitsky pour son aide précieuse et ses conseils.
- Mes collègues de travail de la Clinique Nouveau Départ et surtout Dr. Jean-Pierre Chiasson pour avoir cru en moi, Dr. Tania Pampoulova pour sa sérénité et son calme et Maxime Dussault pour son écoute.
- Mes sœurs Souad, Elsa et Aline et ma mère Sophie pour avoir toujours été présentes pour moi.

# 1. Introduction

## 1.1. La prévalence de la toxicomanie

L'Humanité a depuis le début de son existence recherché des substances lui fournissant du plaisir, substances qui continuent jusqu'à nos jours d'être largement utilisées. L'usage de certaines substances psychotropes (SPA) a toujours été défini dans le cadre d'un contrat social au sein d'une culture déterminée. Or, lorsqu'une substance est consommée d'une manière qui diffère de l'usage approuvé culturellement, on parle de mésusage. Malgré que les frontières sociales entre l'usage et l'abus d'une substance demeurent parfois floues, les changements récents dans l'utilisation des SPA, les changements dans les attitudes de la société face à cette utilisation (i.e. la médicalisation dans la conceptualisation de l'addiction avec Benjamin Rush à partir du 19<sup>ème</sup> siècle) et la découverte des bases neurobiologiques de l'addiction ont résulté en une perception de la toxicomanie comme une problématique sociale importante et un trouble psychiatrique récurrent et chronique lié à une multitude de conséquences défavorables tant au niveau médical (incluant les blessures physiques et les symptômes psychiatriques), économique que social (1, 2). La caractéristique la plus dangereuse des SPA semble être leur capacité d'induire l'addiction qui se définit selon Stahl (3) (*page 500*), comme « un ensemble de comportements toxicomaniaques caractérisé par une implication accablante pour la consommation d'une drogue (usage compulsif), pour s'en assurer l'approvisionnement, avec une forte tendance à rechuter après un sevrage ». C'est ainsi, que les troubles liés à l'utilisation de substances (TUS) sont considérés par la *National Institute on Drug Abuse* (NIDA) et la *National Institute on Alcohol Abuse and*

*Alcoholism* (NIAAA) comme un trouble complexe du système nerveux central (SNC), difficile à traiter et caractérisé par des taux élevés de rechute survenant même après des mois ou des années d'abstinence de la substance, et ce, nonobstant la motivation de l'individu à arrêter de consommer (4). Selon Regier et al. (5), la prévalence à vie dans la population américaine de l'abus/dépendance à l'alcool serait de 13.6% et de 6.1% pour l'abus/dépendance aux SPA autres que l'alcool. L'évaluation nationale canadienne de la prévalence des TUS et d'autres troubles mentaux concomitants avance environ les mêmes données (6).

### **1.2. Qu'est-ce que la toxicomanie ?**

Le phénomène de dépendance aux SPA ou pharmacodépendance consiste en un état d'adaptation résultant de l'usage périodique ou continu d'une ou de plusieurs substances qui créent des besoins physiologiques ou psychologiques (7). La quatrième édition du Manuel Diagnostique et Statistique des troubles mentaux (DSM-IV) (8) de l'Association américaine de psychiatrie (APA) possède son propre système de classification pour la dépendance et l'abus de SPA et nous faisons référence à ces critères dans le cadre de ce travail.

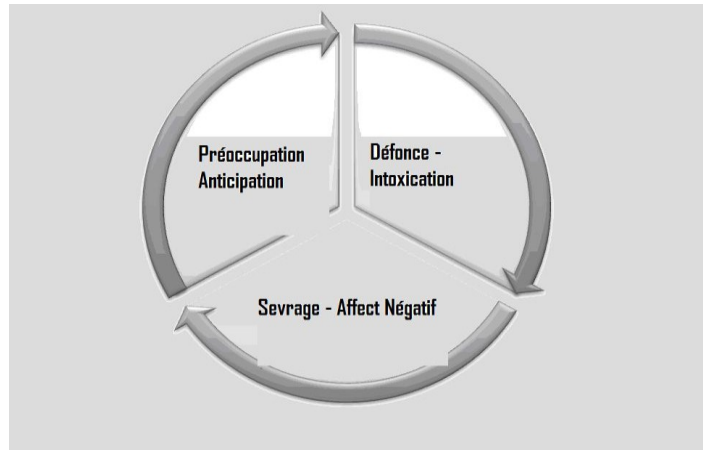
Même si les individus ne sont pas égaux face au risque d'addiction, pour certains, l'addiction deviendra un trouble chronique au même titre que le diabète mellitus de type 2, l'asthme et l'hypertension, avec des rechutes survenant après de longues périodes de rémission du trouble (9). Ces différences interindividuelles semblent être le reflet de multiples facteurs et interactions environnementales et génétiques. À titre d'exemple et



même s'il n'y a pas de traits de personnalité prédisposant aux TUS, on retrouve chez ces patients des caractéristiques communes au niveau des traits de personnalité, dont l'immaturation émotionnelle, l'impulsivité et la personnalité antisociale. On retrouve aussi une comorbidité psychiatrique fréquente et plus élevée que dans la population générale, telle que la schizophrénie, les troubles affectifs, les troubles anxieux et le trouble bipolaire (5, 6), tout comme un risque élevé de présenter des symptômes psychiatriques induits par les TUS tels que la dépression, l'anxiété ou la psychose (8).

Aux cours des dernières années, dans une tentative visant à expliquer le «cycle de l'addiction», certains auteurs ont proposé que cette condition débilitante progresse chez les consommateurs d'un trouble impulsif à un trouble compulsif, principalement en trois étapes: l'initiation, le maintien et la rechute (10-12). Dans la phase d'initiation-compulsion, le consommateur est motivé par la recherche du plaisir (notion de renforcement positif). Après une consommation compulsive, il se produit dans le SNC des neuroadaptations qui font en sorte que la substance perd son caractère agréable, de sorte que le consommateur maintient sa consommation surtout pour éviter les affects négatifs associés au sevrage (notion de renforcement négatif). Une fois le sevrage endigué, le risque de rechute demeure toutefois élevé en raison de la mémoire qui s'est formée du plaisir de la consommation passée, une mémoire pouvant être ré-évoquée, soit par le stress ou par des indices environnementaux associés à la consommation. Dans ce modèle, l'abus des SPA altère progressivement l'état d'homéostasie naturel causant un débalancement au niveau du système de récompense (10, 12).

Figure 1 : le cycle de l'addiction

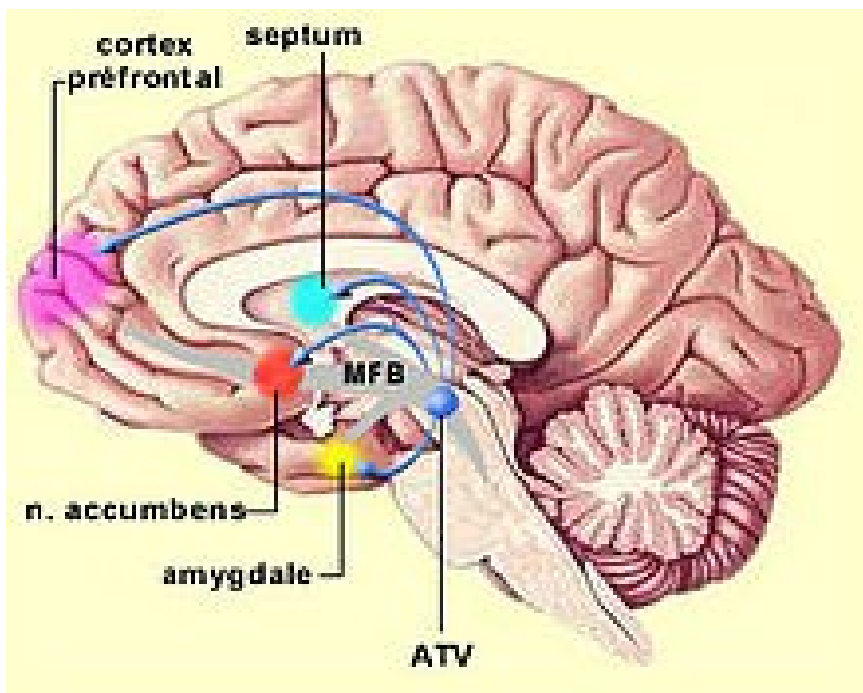


### **1.3. Neurobiologie de l'addiction et du système de récompense**

En 1954, au cours d'une étude chez les rats, Olds et Milner ont constaté que la stimulation électrique de certaines parties du cerveau, et en particulier l'aire septale, avait un effet de renforcement positif: les rats apprenaient à appuyer continuellement sur un levier pour s'auto-stimuler (13). Des recherches plus poussées ont mis en évidence que les rongeurs apprennent rapidement à s'auto-stimuler lorsque les électrodes sont placées dans d'autres aires du cerveau, dont l'hypothalamus latéral, le noyau accumbens (NAc) et l'aire tégmentale ventrale (ATV) (14). Depuis, plusieurs hypothèses neurobiologiques ont été formulées pour expliquer le phénomène de l'addiction et le rôle précis qu'y joue le système de récompense. Malgré que les SPA agissent selon des mécanismes d'action pharmacologiques diversifiés, à peu près toutes ont en commun d'agir sur une partie

spécifique du système limbique, soit le système de récompense, dont les neurones à dopamine se projettent de l'ATV vers le système limbique (striatum ventral / NAc et amygdale) (15, 16). Plus précisément, les SPA facilitent la libération de dopamine (DA) dans le NAc (17). Les études animales ainsi que chez les humains vont dans le sens que le système dopaminergique mésolimbique joue un rôle majeur dans la médiation de l'effet renforçateur de toutes les SPA (14, 18). La récompense induite par une SPA provoque un afflux important de DA au niveau des récepteurs dopaminergiques D2 postsynaptiques dans le système limbique, ce qui pousse le consommateur à rechercher davantage de substance une fois que celle-ci a cessé d'être active dans son système. La cocaïne et la d-amphétamine, tout comme la morphine, ainsi que le cannabis, la nicotine et l'alcool augmentent le niveau extracellulaire de DA (19). Cette quantité de DA libérée est largement supérieure à celle engendrée par les récompenses dites «naturelles», telles que la nourriture et le besoin de se reproduire, causant sur le plan comportemental et chez les personnes dépendantes une consommation compulsive, voire même un phénomène de «désir sans plaisir» (16, 20). Ainsi, le développement de l'addiction et l'émergence d'une appétence (craving) pour la SPA seraient reliés à la perturbation directe de l'équilibre au sein du système de récompense.

Figure 2 : Voie dopaminergique mésolimbique



Après avoir abordé sommairement les mécanismes communs impliqués dans la neurobiologie de l'addiction, nous discuterons dans la section qui suit des effets pharmacologiques particuliers des principales classes des SPA.

#### **1.4. Les principales substances psychotropes**

La classification pharmacologique des psychotropes distingue principalement trois grandes catégories de SPA: les dépresseurs du SNC tels que l'alcool, les opiacés et les benzodiazépines; les stimulants du SNC tels que la cocaïne, la méthamphétamine et

l'amphétamine; et les perturbateurs du SNC tels que le cannabis, la phencyclidine (PCP), la kétamine et la psylocybine (7). Étant donné la nature de ce travail, et étant donné que l'alcool, le cannabis et les psychostimulants tels que la cocaïne constituent les SPA les plus abusées mondialement, et ce, en excluant le tabac (2), nous n'aborderons que ces substances dans ce qui suit.

#### **1.4.1. L'alcool**

L'éthanol est transporté par le sang directement du système digestif au cerveau où il interfère avec le système dopaminergique, sérotoninergique, gabaergique (GABA) et endorphinergique (3, 7). Même si la pharmacologie de l'alcool reste assez mal comprise, son mécanisme d'action étant non spécifique, on sait que cette substance active les neurones inhibiteurs au niveau des récepteurs GABA A et inhibe les neurones excitateurs au niveau des récepteurs N-méthyl-d-aspartate (NMDA) du glutamate (13). La consommation d'alcool produit un ralentissement général du fonctionnement du SNC, causant un état d'euphorie, de calme, de relaxation, de somnolence, de diminution de la motricité et de ralentissement de la fréquence respiratoire. À très forte dose, l'alcool peut même provoquer le coma (7). Les fonctions cognitives et la capacité de jugement sont également affectées par ce ralentissement du SNC ce qui peut expliquer les risques indirects associés à la consommation d'alcool, soit les accidents de la route, les traumatismes, les chutes et les blessures (14). Consommé chroniquement et de façon abusive, l'alcool a un

impact direct sur la santé physique du consommateur et le met à risque de développer, entre autres, des troubles hépatiques et la cirrhose du foie (15). L'usage prolongé d'alcool entraîne un phénomène de tolérance et de dépendance, qui incite le consommateur à augmenter les doses consommées pour continuer d'en ressentir les effets, mais aussi pour éviter les symptômes de sevrage. S'il interrompt sa consommation, il se retrouve en sevrage: un état d'agitation, d'insomnie, de dysphorie et d'anxiété, qui peut s'accompagner, plus rarement, chez certains consommateurs de crises convulsives. Il faut savoir ici que le sevrage alcoolique est un des plus dangereux pour la santé. Chez les consommateurs chroniques d'alcool, le sevrage peut évoluer vers un delirium tremens, lequel peut être létal. Le delirium tremens se caractérise par une perturbation des perceptions sensorielles (illusions ou hallucinations), des tremblements, de l'agitation, un manque de vigilance, de l'hyperactivité végétative, ainsi qu'un délirium, défini comme un manque d'attention extrême et une inconscience de l'environnement (2). La consommation chronique d'alcool a également des effets cognitifs et psychiatriques notables. En effet, le DSM-IV reconnaît plusieurs troubles psychiatriques induits par l'alcool, tels que les troubles de l'humeur, les troubles anxieux et les troubles psychotiques (8). Par ailleurs, on note une prévalence élevée de troubles affectifs, anxieux et psychotiques comorbides chez les personnes présentant des troubles liés à l'utilisation de l'alcool (16, 17). Sur le plan cognitif, on note chez les consommateurs chroniques d'alcool, entre autre des déficits au niveau des fonctions exécutives, des capacités attentionnelles, de la mémoire verbale, de la mémoire visuelle, de la mémoire de travail et des habiletés visuo-spatiales, tels qu'observés dans

leurs performances aux épreuves neuropsychologiques (18, 19). L'alcool est une substance neurotoxique pouvant provoquer une augmentation du taux de mort neuronale dans plusieurs régions du cerveau, incluant le cortex préfrontal, le thalamus, l'hippocampe et le cervelet (20). Le fonctionnement de l'hippocampe, une structure cérébrale impliquée au niveau de la mémoire, est particulièrement perturbé par la consommation d'alcool, ce qui explique les phénomènes d'amnésie (*blackout*) bien connus lors de l'intoxication à l'alcool (21). Notons enfin que l'alcool peut engendrer des effets cognitifs irréversibles, comme on peut l'observer dans le syndrome de Korsakoff, lequel se caractérise par des troubles de la mémoire, du jugement, du comportement et de l'humeur (22).

### **1.4.2. Les psychostimulants**

#### **1.4.2.1. La cocaïne**

Une des propriétés de la cocaïne, hormis son action anesthésique locale, est qu'elle agit comme inhibiteur de la recapture de la DA. Elle produit aussi des effets importants au niveau du transporteur de la sérotonine (5-HT) et de façon moindre pour la norépinephrine (NE). La cocaïne produit un effet de stimulation, d'euphorie, d'exaltation, d'intelligence vivifiée, d'invincibilité et d'agitation psychomotrice. De l'hostilité (agressivité, irritabilité) peut parfois même se manifester dépendamment de la dose consommée. Enfin la cocaïne occasionne une perte d'appétit et peut provoquer l'insomnie (7). Les effets stimulants de la cocaïne sont à la fois rapides et de courte durée et sont suivis d'une phase de dépression, d'anxiété, de tensions musculaires désagréables et d'agitation; une expérience subjective appelée communément la "descente" (*crash*) (23). Ce phénomène incite le consommateur à vouloir rapidement consommer une autre dose de cocaïne ou utiliser une autre substance tel que l'alcool, le cannabis, les benzodiazépines ou l'héroïne pour atténuer les effets néfastes reliés à la descente ou à la stimulation trop importante. Comme pour les autres SPA, l'intoxication répétée à la cocaïne cause des phénomènes de tolérance mais aussi de tolérance inversée (i.e. sensibilisation). En théorie, il a été postulé que le trouble psychotique induit par la cocaïne, dont les symptômes s'apparentent aux symptômes positifs (délires & hallucinations) de la schizophrénie, se produirait après une période de



sensibilisation aux effets de la cocaïne (24). Il semble que ce phénomène serait principalement dû à un excès de l'activité dopaminergique dans le système mésolimbique (3).

#### **1.4.2.2. Les amphétamines**

Comme pour la cocaïne, les amphétamines produisent des effets quasi-similaires au niveau comportemental et mental, soit de l'euphorie (quoique celle-ci soit moins intense que celle ressentie avec la cocaïne, elle dure plus longtemps), une augmentation de la performance, de l'estime de soi, de la vigilance, de l'éveil et de la motricité. Durant le sevrage, on note de la dysphorie, de l'anhédonie, de l'insomnie, de l'irritabilité et de l'anxiété (23). Certains types d'amphétamines (3,4-Methylenedioxyméthamphétamine ou MDMA, p-amphétamines et méthamphétamines) peuvent aussi produire une toxicité neuronale à travers une destruction des terminaisons des neurones sérotoninergiques (3). Les amphétamines, surtout d-amphétamines et méthamphétamines ont une action prédominante sur la libération de DA. Elles ont une action plus faible sur le transporteur de la NE, et certains dérivés d'amphétamines tel que la MDMA libèrent de la 5HT (25).

Plusieurs troubles psychiatriques tels que la dépression, l'anxiété et la psychose peuvent être induits par les troubles liés à l'utilisation de stimulants (cocaïne et amphétamines) (8). À titre d'exemple, l'usage chronique de cocaïne peut engendrer de la dysphorie, de la léthargie, de l'anxiété et de la dépression (26). Mais aussi, l'usage de la

cocaïne et des amphétamines peut induire des symptômes psychotiques et des états maniaques (27). D'autre part, plusieurs études neuropsychologiques ont rapporté que les personnes qui présentaient une dépendance active aux psychostimulants (cocaïne ou amphétamines) avaient des déficits cognitifs tant au niveau de la mémoire (verbale, visuelle, et mémoire de travail), mais aussi au niveau des fonctions exécutives et de l'attention (28-30). Même s'il n'y a pas de consensus clair sur la réversibilité ou l'irréversibilité de ces déficits cognitifs, laquelle est influencée par plusieurs facteurs (i.e. la durée de la consommation, la voie d'administration, l'âge du début de la consommation, etc.), certaines études rapportent une amélioration significative des performances aux épreuves neuropsychologiques durant l'abstinence de ces SPA, tant chez les consommateurs de cocaïne que d'amphétamines (28, 31). Enfin, il ne faut pas oublier que la consommation de ces substances est reliée à des problèmes médicaux, au niveau cardiaque, métabolique et respiratoire, qui varient en fonction du mode d'administration privilégié. Lorsqu'injectés, les stimulants peuvent être associés à des maladies infectieuses et des maladies transmissibles sexuellement et par le sang (32).

#### **1.4.3. Le cannabis**

Selon l'Enquête sur les Toxicomanies au Canada de 2004, près de 45 % des canadiens âgés de 15 ans et plus ont déclaré avoir pris du cannabis au moins une fois dans leur vie et 14 %, au cours de la dernière année; faisant ainsi du cannabis la substance illicite la plus

consommée au Canada (33) et ce malgré une diminution statistiquement significative de cette consommation en 2010 (34). Le delta<sup>9</sup>-tétrahydrocannabinol ( $\Delta^9$ -THC) est le principal agent psychoactif du cannabis. Le  $\Delta^9$ -THC est un agoniste (partiel) des récepteurs cannabinoïdes CB<sub>1</sub> et CB<sub>2</sub> (3). Alors que les récepteurs CB<sub>1</sub> se trouvent en abondance dans le SNC dans des régions comme le cortex préfrontal, l'hippocampe, les noyaux gris centraux et la substance grise périaqueducatale, les récepteurs CB<sub>2</sub> se trouvent surtout en périphérie dans le système immunitaire (35). Les récepteurs CB<sub>1</sub> jouent un rôle dans les processus d'apprentissage et de mémoire, le contrôle moteur, la perception de la douleur, les perceptions sensorielles, alors que les récepteurs CB<sub>2</sub> sont responsables des effets anti-inflammatoires du cannabis (36). Au niveau du système de récompense, le THC augmente la concentration de DA, ce qui a pour effets de renforcer les comportements liés à la consommation de cannabis. L'action prolongée du  $\Delta^9$ -THC produit une régulation à la baisse des récepteurs cannabinoïdes, ce qui pousse le consommateur à augmenter les doses pour obtenir le même effet. De manière générale, les effets (non-médicinaux) du cannabis recherchés par les consommateurs sont principalement l'euphorie, la relaxation, l'induction du sommeil, la sensation de flottement, l'augmentation de la capacité d'introspection, la diminution de l'inhibition et la confiance en soi. Le cannabis peut aussi être employé pour un usage thérapeutique dans certaines conditions médicales précises, comme pour certains syndromes douloureux chroniques, ou encore afin de stimuler l'appétit.

Comme pour les autres SPA, les troubles liés à l'utilisation de cannabis peuvent induire des symptômes psychiatriques chez les consommateurs qui sont de l'ordre des

troubles affectifs, anxieux ou psychotiques (8). Le syndrome amotivationnel souvent décrit comme une caractéristique de la consommation excessive de cannabis, tout comme le risque subséquent de développer des symptômes anxieux ou dépressifs suite à un usage chronique de cannabis, sont aujourd'hui controversés (37, 38). Ceci dit, une récente méta-analyse a quand même révélé que les usagers fréquents de cannabis risquaient davantage de présenter des symptômes psychotiques ou de souffrir d'un trouble psychotique que les personnes abstinentes (39). Comme pour les autres SPA, la consommation de cannabis est aussi reliée à des déficits cognitifs (quoique moindre que ceux retrouvés avec les autres SPA). Ces déficits au niveau de la mémoire, de l'attention et des fonctions exécutives ont été démontrés par les études neuropsychologiques et les études en imagerie cérébrale (40, 41). Quoique ces déficits semblent être réversibles après une période d'abstinence de la substance, des éléments probants montrent que les usagers ayant commencé à consommer du cannabis à un âge précoce, risqueraient de subir des déficits neuropsychologiques plus prononcés que les usagers dont l'initiation était plus tardive (42). Dans un même ordre d'idées, la consommation chronique de cannabis a aussi un impact non-négligeable sur la santé physique d'un individu, tant au niveau du système immunitaire, vasculaire, respiratoire, hormonal et reproductif (43).

### **1.5. Les traitements**

Il existe actuellement plusieurs traitements disponibles pour les TUS que nous pouvons départager entre traitements psychologiques et pharmacologiques. La pharmacothérapie demeure une alternative de traitement sous-employée pour les TUS vu qu'ils ont souvent été perçus comme des troubles «non-médicaux» (44). Cela dit, les avancées récentes dans ce domaine ont amené l'APA dans son guide clinique sur le traitement des troubles psychiatriques (45) à préciser que les traitements pharmacologiques pour les patients présentant des TUS étaient principalement disponibles pour: i) améliorer les signes ou les symptômes de l'intoxication et/ou du sevrage aux SPA, ii) diminuer l'effet de la SPA abusée et diminuer ses effets de renforcements subjectifs, iii) rendre l'usage d'une SPA aversif en induisant des conséquences déplaisantes pour le consommateur à travers une interaction pharmacologique, iv) promouvoir l'abstinence d'une SPA jugée dangereuse (e.g. l'héroïne), en utilisant un agoniste, à travers une thérapie de substitution, et v) traiter les comorbidités psychiatriques ou les conditions médicales générales. Avant d'aborder les traitements pharmacologiques, il importe de préciser que compte tenu de la complexité des TUS, un accompagnement psychosocial semble être un complément indispensable et une condition nécessaire au succès du traitement (4).

Une des interventions pharmacologiques possible est représentée par les agents qui altèrent l'action de la substance psychoactive sur le SNC et qui en suppriment les aspects

plaisants, soit la récompense reliée à la consommation. La naloxone et la naltrexone par exemple, considérées comme des antagonistes, empêchent l'effet des opiacés et de l'alcool en bloquant les récepteurs opioïdes (46). La naltrexone dans sa formule orale (ReVia) est un des traitements approuvé par la *Food and Drug Administration* (FDA) pour la dépendance à l'alcool, et ce, depuis 1995 (47), mais aussi pour la prévention de la rechute aux opiacés chez des patients ayant complété la phase de sevrage aigue. Elle a montré de bons résultats dans la prévention de la rechute et dans la promotion de l'abstinence de l'alcool (48, 49), quoique les résultats ont été peu prometteurs pour la dépendance aux opiacés compte tenu de la faible observance au traitement chez ces patients (50). Un autre traitement approuvé par la FDA pour la dépendance à l'alcool est l'acamprosate, un antagoniste glutamatergique, qui a montré de bons résultats en Europe, quoique les résultats n'ont pas été aussi prometteurs aux États-Unis (47, 51).

Une autre méthode d'intervention possible est celle qui emploie le principe de thérapie aversive, comme c'est le cas avec le disulfirame (Antabuse). Cette molécule vise à produire une réaction désagréable lors de la consommation d'alcool en interférant avec son métabolisme. Plus précisément, le disulfirame inhibe l'acétaldéhyde déshydrogénase, une enzyme impliquée dans la dégradation de l'alcool. En inhibant la dégradation de l'alcool, le disulfirame occasionne une réaction d'intoxication (par accumulation d'acétaldéhyde), très désagréable, lorsque le consommateur boit de l'alcool, et ce, même en quantités contrôlées (52). Même s'il a montré de bons résultats en prévention de la rechute à l'alcool (48), il n'en demeure pas moins que le disulfirame semble avoir peu d'impact sur les *cravings*

reliés à l'alcool et la réussite de ce traitement (i.e. l'abstinence de l'alcool) est plutôt reliée à la pression externe ou à la motivation des patients de débiter ou de maintenir ce traitement (53). Il est important de rappeler ici, que même si ces traitements (i.e. l'acamprosate, la naltrexone et le disulfirame) sont approuvés pour le traitement de la dépendance à l'alcool, leur efficacité demeure limitée (54, 55).

Un autre type de traitement pharmacologique, connu sous le nom de "traitement de substitution", consiste en l'utilisation d'agents ayant des mécanismes d'action similaires aux SPA, mais qui sont administrés par des voies moins néfastes pour la santé (7). Ce type de traitement a principalement pour but de réduire les comportements de consommation ainsi que les risques de mortalité liés à la qualité des produits de rue, à leur dosage, au mode d'administration et la criminalité qui y est associée. L'exemple de traitement de substitution le plus répandu est celui de la méthadone, un agoniste des récepteurs opioïdiques administré par voie orale, et de la buprénorphine, un agoniste partiel des récepteurs  $\mu$  des opioïdes. Ces deux agents sont utilisés dans le traitement de la dépendance aux opiacés dont l'héroïne, qui est fréquemment consommée par voie injectable (56). Les traitements de substitution sont aussi utilisés pour la dépendance au tabac, qui est fréquemment traitée à l'aide de la thérapie de substitution à la nicotine (57). Il faut cependant noter qu'à l'heure actuelle, le traitement de substitution n'est pas disponible pour toutes les SPA. C'est le cas, notamment, pour les stimulants, l'alcool ou le cannabis, ce qui complique le traitement des troubles liés à l'utilisation de ces substances (58).

D'autre part, des pharmacothérapies déjà disponibles pour le traitement de diverses conditions psychiatriques ont aussi été étudiées dans le traitement des TUS, et ce, principalement pour les raisons suivantes: i) les TUS sont souvent co-occurents avec d'autres troubles psychiatriques et la prise en compte de la comorbidité psychiatrique et des troubles induits par les TUS est fondamentale dans le cadre des bonnes pratiques de traitement et d'intervention (59) ii) dans la mesure où les toxicomanes consomment des SPA en guise d'automédication de leurs symptômes psychiatriques (67) le traitement de ces symptômes devraient les aider à mieux contrôler leur consommation; et iii) sachant que la toxicomanie produit des neuroadaptations significatives au niveau de la neurotransmission monoaminergique et que plusieurs médicaments psychiatriques agissent sur les monoamines (DA, NE et 5-HT), il a été postulé que certains médicaments psychiatriques pourraient restaurer l'équilibre au sein de ces systèmes, et diminuer ainsi les risques de rechutes chez les consommateurs (60, 61). Ainsi, les antidépresseurs ont largement été étudiés dans le traitement de la toxicomanie mais les résultats obtenus à ce jour demeurent toutefois mitigés (62). Ce type de pharmacothérapie (avec le bupropion et la nortriptyline) semble uniquement montrer une efficacité dans le traitement de la dépendance à la nicotine chez des patients avec ou sans comorbidité dépressive (63). Ce qui ressort aussi des études cliniques concernant les antidépresseurs dans le traitement des TUS est que, pour la dépendance à l'alcool sans dépression concomitante, l'utilisation d'antidépresseurs n'est pas justifiée. Par ailleurs, chez les dépendants à l'alcool présentant une comorbidité dépressive, l'usage d'un antidépresseur peut soulager les symptômes dépressifs mais n'a



aucun impact sur les symptômes relatifs à la dépendance à l'alcool (64). En regard de la dépendance au cannabis, les résultats ne sont points concluants, d'autant plus que la majorité des études dans les dernières années se sont concentrées sur l'efficacité des traitements psychologiques dans le traitement de cette condition (65). Enfin, pour le traitement de la dépendance à la cocaïne avec ou sans comorbidité dépressive, les résultats ne sont points concluants (66).

D'autre part, les anxiolytiques ont aussi été étudiés dans le traitement des TUS et les résultats obtenus à ce jour demeurent mitigés (62). Malgré que les benzodiazépines soient considérées comme des agents de première ligne pour le traitement du sevrage aigu alcoolique (67), leur usage à long terme chez des patients présentant des TUS est généralement découragé compte tenu de leur potentiel dépendogène, du potentiel de tolérance croisée avec l'alcool mais aussi du potentiel de mésusage voir d'abus (68-70).

La recherche sur le traitement des TUS s'est aussi intéressée à l'étude des antipsychotiques dans le traitement de cette condition. Cependant, avant d'aborder le rationnel derrière cet intérêt, nous ferons une brève description des antipsychotiques, de leurs mécanismes d'action et de leurs effets cliniques.

## 1.6. Les antipsychotiques

Dans les années cinquante, le premier neuroleptique fut découvert par pur hasard, lorsque des chercheurs réalisèrent qu'un antihistaminique, la chlorpromazine, avait des effets antipsychotiques chez les patients atteints de schizophrénie (71, 72). À la fin des années soixante et dans les années soixante-dix, les principales propriétés pharmacologiques de tous les neuroleptiques furent découvertes. Ces recherches ont mis en lumière que les antipsychotiques partagent la propriété de bloquer les récepteurs dopaminergiques D<sub>2</sub> (71). Les effets thérapeutiques des antipsychotiques sont attribués au fait qu'ils bloquent les récepteurs D<sub>2</sub> au niveau de la voie mésolimbique (le système de récompense) (3, 73, 74), dont l'hyperactivité serait à l'origine des symptômes positifs (délires et hallucinations) de la schizophrénie (75). Cependant, cette pharmacothérapie entraîne non seulement un blocage des récepteurs D<sub>2</sub> de la voie mésolimbique, mais aussi au niveau de trois autres voies dopaminergiques cérébrales, incluant la voie mésocorticale, dont les neurones dopaminergiques se projettent de l'ATV au cortex préfrontal (3). Quoique cette hypothèse demeure à prouver chez l'humain, on pense qu'une hypoactivité de cette voie pourrait sous-tendre les symptômes négatifs (amotivation, retrait social, etc.) et cognitifs en schizophrénie (76, 77). De plus, les antipsychotiques bloquent les récepteurs D<sub>2</sub> au niveau de la voie nigrostriée, qui est impliquée dans le contrôle volontaire de la motricité, et dont les neurones dopaminergiques se projettent de la substance noire *pars*

*compacta* vers les noyaux gris centraux (3, 78). En bloquant la dopamine dans cette voie, les antipsychotiques peuvent produire des symptômes dits extrapyramidaux (SEP), incluant des symptômes parkinsoniens (tremblements, bradykinésie, etc.), de l'akathisie (besoin irrépressible de bouger) de la dystonie (crampes musculaires) et de la dyskinésie tardive (mouvements orofaciaux incontrôlables) (3, 79). Les antipsychotiques bloquent, enfin, les récepteurs D<sub>2</sub> de la voie tubéro-infundibulaire, qui s'étend de l'hypothalamus à l'hypophyse antérieure, et qui régule la sécrétion de la prolactine dans la circulation sanguine, ce qui peut entraîner une augmentation plasmatique des taux de prolactine. À terme, les antipsychotiques peuvent induire ainsi une hyper-prolactinémie, qui peut s'accompagner de symptômes tels que la baisse de la libido, la galactorrhée (écoulement mamelonnaire), l'aménorrhée (absence de règles pendant plus de trois mois), de la gynécomastie (développement excessif des glandes mammaires chez l'homme) et des dysfonctions érectiles (3, 80). Face à cette panoplie d'effets indésirables liés aux antipsychotiques de première génération (APG) tels que l'halopéridol, la chlorpromazine, le pimozide ou la loxapine, les antipsychotiques de seconde génération (ASG) tels que la clozapine, l'olanzapine, la quétiapine, la rispéridone ou la ziprasidone remplacèrent rapidement leurs prédécesseurs dans le traitement de la schizophrénie et des autres troubles psychotiques (81). Un ASG se distingue d'un APG, par définition, par une incidence moindre d'effets extrapyramidaux et moins de risque de dyskinésie tardive chez les populations cliniques vulnérables (adolescents, patients âgés, patients ayant des troubles organiques cérébraux), et ce, à des doses qui produisent des effets comparables sur les symptômes psychotiques,

que ceux-ci soient reliés à la schizophrénie ou à la manie aiguë. Les ASG diffèrent aussi des APG par leurs mécanismes d'action, soit par une affinité supérieure pour les récepteurs sérotoninergiques 5-HT<sub>2A</sub> par rapport aux récepteurs dopaminergiques D<sub>2</sub> (82). Ainsi, selon Leucht, Pitschel-Walz, Abraham, & Kissling, (83); Conley & Mahmoud (84) et Meltzer (85) les ASG présenteraient par rapport aux APG les avantages suivants: i) des effets comparables ou supérieurs par rapport aux symptômes positifs de la schizophrénie; ii) des effets supérieurs en regard des symptômes affectifs et négatifs de la schizophrénie; iii) des effets neutres ou supérieurs sur les symptômes cognitifs; iv) moins de réactions extrapyramidales; et v) une incidence moindre d'hyper-prolactinémie. Une des hypothèses alternative avancée concernant la supériorité des ASG face aux APG est que les ASG se dissocient plus rapidement des récepteurs D<sub>2</sub> que les APG, causant ainsi moins de SEP et moins de dysphorie (86-88). Quelle que soit l'hypothèse privilégiée, les méta-analyses récentes démontrent que ce ne sont pas tous les ASG qui ont une supériorité clinique par rapport aux APG, et que cette supériorité est moindre qu'on ne le soupçonnait à l'origine (89, 90)

Un certain nombre de raisons motivent l'utilisation des antipsychotiques dans le traitement des TUS. Il y a d'abord une co-occurrence élevée entre les TUS et les autres troubles psychiatriques. À titre d'exemple, la prévalence à vie de la dépression majeure et des troubles anxieux est de 25%; elle est de 47% pour la schizophrénie et de 56% pour le trouble bipolaire (5). Ensuite, l'abus de SPA est reconnu comme pouvant causer des réactions adverses de type psychotique (i.e les psychoses toxiques ou troubles psychotiques

induits par les SPA) (91). Dans la mesure où les symptômes ou troubles psychotiques sont hautement prévalant en toxicomanie, les antipsychotiques ont leur utilité en vue de traiter ces symptômes. Il ya aussi des raisons neurobiologiques suggérant que les antipsychotiques pourraient également soulager la toxicomanie, et non seulement les symptômes psychotiques qui peuvent l'accompagner. En effet, les antipsychotiques bloquent les récepteurs D<sub>2</sub> dans le striatum ventral (NAc). Or, le système dopaminergique mésolimbique joue un rôle majeur dans la médiation des effets de récompense des SPA (92). Enfin, il est à noter qu'en plus de leur antagonisme dopaminergique, certains antipsychotiques agissent au niveau des récepteurs sérotoninergiques et noradrénergiques (93, 94), ce qui peut aider à colmater les symptômes anxieux et dépressifs que l'on retrouve durant les phases de sevrage aigu et prolongé des SPA (95-97).

#### **1.6.1. L'effet des antipsychotiques dans les modèles animaux de la toxicomanie**

Les études utilisant le paradigme d'auto-administration comme modèle animal de la toxicomanie ont démontré que les antipsychotiques bloquent la récompense induite par la cocaïne, l'amphétamine, la morphine et la nicotine (98, 99), c'est-à-dire que les antipsychotiques diminuent l'auto-administration de ces substances chez le rongeur (100). Toujours chez l'animal, il a été démontré que les antipsychotiques bloquent aussi l'établissement d'un *conditionnement de préférence environnemental (conditioned place-preference)* pour les amphétamines, l'éthanol et la cocaïne (101, 102). De plus, les modèles animaux de la rechute ont démontré que les antipsychotiques bloquent le

rétablissement d'une réponse induite par la substance elle-même et par ses indices environnementaux associés (*cues*). Cet effet a été démontré dans le cas de l'héroïne, de la cocaïne et de l'amphétamine (96, 97). Prises ensemble, ces évidences pré-cliniques suggèrent que les antipsychotiques pourraient être utiles dans le traitement de la toxicomanie chez l'être humain.

### **1.6.2. Les études chez les humains**

Malgré l'utilité des antipsychotiques dans le traitement des psychoses toxiques (91), les résultats des études concernant le traitement des TUS n'ont pas toujours été concluants chez l'être humain. Certaines études ont rapporté une baisse de la consommation de SPA et d'autres une aggravation de la consommation. Afin de simplifier la présentation de ces résultats, les études sur les antipsychotiques en toxicomanie peuvent être classifiées en fonction de la présence chez la population étudiée d'une comorbidité psychotique, soit un double diagnostic (DD) (en d'autres termes, la co-occurrence du trouble bipolaire, de la schizophrénie ou du trouble schizo-affectif) ou simple diagnostic (SD) (sans comorbidité psychotique), tout en tenant compte du type de SPA consommée et de l'antipsychotique étudié (APG versus ASG) (pour plus d'informations, voir la revue de littérature en Annexe II).

### **1.6.2.1. Résultats des études chez les patients avec un double diagnostic**

Les améliorations les plus notables au niveau des mesures de la toxicomanie (rechute, usage, craving, sévérité de la consommation, nombre de jours de consommation) ont été rapportées d'abord dans le cadre d'une étude prospective avec la clozapine chez des patients schizophrènes et présentant des TUS d'alcool et de cannabis (103). Une étude naturalistique contrôlée comparant les ASG aux APG (l'olanzapine, la clozapine et la rispéridone) chez des patients schizophrènes et présentant des TUS rapporta que les patients traités avec des ASG et observant pour une période de 90 jours ou plus étaient significativement moins portés à consommer de l'alcool ou des SPA (le type de SPA est non-spécifié) dans les six mois suivants, comparativement aux patients traités avec des APG (104). Des résultats similaires furent aussi rapportés par Brunette et al. (105) dans le cadre d'une étude prospective sur une période de dix ans, évaluant la clozapine pour la prévention de la rechute aux SPA chez des patients schizophrènes dont les TUS étaient en rémission complète depuis six mois. Une étude rétrospective comparant la clozapine et la rispéridone chez des patients schizophrènes et présentant des troubles liés à l'alcool et au cannabis trouva que le traitement à la clozapine était associé à des taux moins élevés de rechute aux SPA après un an de traitement (106). Enfin, une étude rétrospective rapporta une supériorité de la clozapine sur l'olanzapine et l'halopéridol dans la prévention de la rechute alcoolique chez des patients schizophrènes (107). Dans le cas de l'olanzapine et de la rispéridone, les résultats rapportés à ce jour ont été moins concluants. En effet, deux

études randomisées ont examiné la consommation de cannabis chez des patients schizophrènes recevant soit de l'olanzapine ou de la rispéridone. L'une de ces études a rapporté une réduction similaire quant aux cravings et à la consommation de cannabis (108) alors que l'autre démontra une supériorité de la rispéridone quant aux cravings (109).

D'autre part, une étude randomisée à double-insu avec placebo examina l'impact de la quétiapine comme pharmacothérapie adjuvante (*add-on*) chez des patients présentant un trouble bipolaire et un trouble lié à l'utilisation d'alcool et traités avec des stabilisateurs de l'humeur. Une amélioration des symptômes dépressifs fut notée mais sans aucune évidence d'amélioration quant aux variables relatives à la consommation d'alcool (110). Cependant, une étude pilote plus récente rapporta une diminution de la consommation d'alcool avec la quétiapine chez des patients bipolaires (111).

En regard de l'usage d'héroïne chez des patients présentant des troubles dans le spectre de la schizophrénie, une étude prospective comparant l'olanzapine et l'halopéridol employés en combinaison avec des agonistes opiacés montra une supériorité de l'olanzapine tant au niveau des symptômes de sevrage que de la rétention au traitement et de l'usage de la substance (112). En regard de la dépendance aux psychostimulants, les résultats recueillis à ce jour demeurent peu concluants, certaines études rapportant un impact des antipsychotiques au niveau des cravings reliés à la substance mais sans impact significatif sur la consommation comme telle (109, 113-115). À titre d'exemple, une étude prospective randomisée à double insu rapporta une réduction des cravings reliés à la cocaïne avec l'halopéridol comparativement à l'olanzapine chez des patients schizophrènes



et présentant un abus de cocaïne (116). Cependant, plus récemment, une étude randomisée à double insu démontra une supériorité de l'olanzapine par rapport aux APG quant à la réduction des cravings induits par les éléments déclencheurs associés à la cocaïne (*cue-elicited cravings*) mais sans impact sur la consommation de cocaïne comme telle (117).

En résumé, malgré une grande variation dans la méthodologie employée dans les études chez les patients avec un double diagnostic (i.e. le type d'études réalisées, la SPA étudiée, le diagnostic à l'étude -abus vs dépendance- et les mesures employées); ce qui rend la comparaison de l'impact direct des APG et des ASG difficile; nous pouvons quand même retenir les éléments suivants: i) les résultats en ce qui concerne les effets de la clozapine pour une population DD sont plutôt positifs, surtout en ce qui concerne l'alcool et le cannabis, mais cette conclusion demeure mitigée par l'absence d'études prospectives à double insu; ii) les résultats en regard de la quétiapine et l'aripripazole, quoique moins substantiels, demeurent prometteurs et consistants; iii) les résultats en regard de l'olanzapine et de la rispéridone sont quelque peu contradictoires; et enfin (iv), ni les APG ni les ASG ne semblent efficaces pour le traitement des troubles liés à l'utilisation des stimulants dans la schizophrénie. (Pour des informations en ce qui concerne les effets des antipsychotiques sur le tabagisme dans la schizophrénie, prière de vous référer à la revue de littérature en Annexe II).

### **1.6.2.2. Résultats des études chez les patients avec un simple diagnostic**

En ce qui a trait aux antipsychotiques dans le traitement des TUS chez des patients sans comorbidité psychotique, Amato et al. (118) ont retenu sept études cliniques randomisées (N=293) évaluant l'efficacité et l'acceptabilité de la rispéridone, de l'olanzapine et de l'halopéridol dans le traitement de la dépendance à la cocaïne. Ces auteurs ont conclu (sous toutes réserves, compte tenu du petit nombre d'études adressant le sujet), qu'il n'y a actuellement aucune évidence supportant l'usage des antipsychotiques dans le traitement de la dépendance à la cocaïne. De plus, les auteurs ont souligné que la plupart des études retenues ne rapportaient pas les résultats quant à des variables clés du traitement, dont les effets secondaires, les cravings et l'usage de la cocaïne durant le traitement. Ainsi, les principales études randomisées relatives au traitement de la dépendance à la cocaïne suggèrent que les antipsychotiques (APG ou ASG) ne semblent pas efficaces comme traitement pour cette dépendance. Certaines études ont même rapporté une aggravation de la consommation. À titre d'exemple, une étude portant sur la rispéridone chez les consommateurs de cocaïne montra une aggravation de la consommation lorsque la rispéridone fut administrée à haute dose (8 mg/j) (119). Une autre étude comparant l'olanzapine à un placebo montra une augmentation de la consommation de cocaïne chez les patients traités avec un antipsychotique (120). Dans le cas des amphétamines, une étude comparant l'aripiprazole, le méthylphénidate et un placebo rapporta que le traitement avec

l'aripiprazole était relié à une augmentation de la consommation d'amphétamine par voie intraveineuse (121). La seule étude rapportant un effet bénéfique d'un antipsychotique dans le traitement des troubles reliés aux stimulants fut celle de Gawin et al. (122), dans laquelle le flupenthixol decanoate fut administré à des consommateurs de cocaïne fumée (crack). A posteriori, les auteurs ont cependant rapporté que l'aversion décrite par les consommateurs pour la prise de crack était reliée à l'apparition de SEP, surtout de l'akathisie sévère, après la consommation de cocaïne (123). Cette apparition de SEP a aussi été rapportée dans une étude évaluant l'effet du flupenthixol sur les réponses subjectives et cardiovasculaires chez des consommateurs de cocaïne par voie intraveineuse (124).

En ce qui concerne les troubles liés à l'utilisation d'alcool, hormis deux études qui ont trouvé que l'aripiprazole améliorait la dépendance à l'alcool (125, 126), les principales études ne prenant pas en considération les sous-types d'alcoolisme selon la typologie proposée par Babor et al. (127) ont rapporté à ce jour des résultats négatifs ou encore une augmentation des rechutes dans cette population, tant avec les APG que les ASG. Par exemple, une étude avec l'amisulpride, un antagoniste D<sub>2</sub>/D<sub>3</sub>, rapporta une augmentation de la rechute et des cravings chez des patients dépendants de l'alcool, comparativement au placebo (128). Malgré des résultats prometteurs avec le tiapride chez les alcoolodépendants de type anxio-dépressifs (129), une étude contrôlée récente a trouvé que le tiapride était relié à une augmentation de la rechute à l'alcool comparativement au placebo (130). Similairement, une augmentation du nombre de rechutes à l'alcool a été rapportée dans une étude contrôlée évaluant l'utilité potentielle du flupenthixol (131).

Chez des patients où les sous-types d'alcoolisme étaient indifférenciés, une étude randomisée à double-insu avec placebo n'a montré aucune différence quant à la consommation d'alcool avec l'olanzapine, comparativement au placebo (132). Cependant, une étude expérimentale contrôlée a ultérieurement montré que l'olanzapine a diminué la consommation d'alcool et les cravings pour l'alcool (déclenchés par des indices environnementaux), comparativement à un placebo, chez des sujets ayant l'allèle long du génotype DRD4 mais non chez les sujets ayant l'allèle court (133). Similairement, une étude contrôlée prenant en considération les sous-types d'alcoolisme rapporta une amélioration de la consommation d'alcool avec la quétiapine chez les alcooliques de type B mais non chez les alcooliques de type A (134) [Note: Les alcooliques de type B sont plus impulsifs que les alcooliques de type A, et ils commencent plus jeunes à consommer de façon compulsive (135)]. En résumé, chez les patients sans comorbidité psychiatrique, il y a des évidences préliminaires suggérant que les ASG pourraient être utiles dans le traitement de la dépendance à l'alcool, du moins chez un sous-type d'alcooliques, mais leur utilisation ne semble pas justifiée dans le traitement de la dépendance aux stimulants et ils peuvent même l'aggraver dans certaines conditions.

En conclusion, l'étude des antipsychotiques dans le traitement des TUS semble attirer l'intérêt des chercheurs depuis quelques années. Il a souvent été présumé que les antipsychotiques étaient plus bénéfiques dans le traitement des TUS chez une population avec comorbidité psychiatrique (136, 137). Cependant, les résultats sur l'efficacité d'une telle pharmacothérapie demeurent mitigés. Cette divergence dans les résultats semble être

reliée au type d'antipsychotique utilisé (APG versus ASG), au type de SPA consommée et à la présence ou non de comorbidité psychiatrique chez la population étudiée. Somme toute, il y a des évidences suggérant que les ASG seraient supérieurs aux APG dans le traitement des TUS, et ce, chez les patients avec et sans comorbidité psychiatrique (138). Certains auteurs ont avancé les hypothèses suivantes pour expliquer cette supériorité présumée: i) grâce à leur dissociation plus rapide des récepteurs D<sub>2</sub>, les ASG sont moins à risque d'induire des SEP et de la dysphorie (87, 88), ce qui pourrait favoriser l'observance au traitement des patients, et les aider ainsi à maintenir une plus longue période d'abstinence des SPA ; ii) de plus, hormis leur antagonisme dopaminergique, un bon nombre d'ASG ont des effets anxiolytiques et antidépresseurs que l'on attribue à leurs actions sur la 5HT et la NE (93, 94). Or, ces effets cliniques pourraient soulager les symptômes anxieux ou dépressifs communément retrouvés durant les phases de sevrage aigus ou prolongés des SPA (139, 140), et aider à diminuer ainsi les rechutes chez les consommateurs.

Parmi les ASG, la quétiapine suscite présentement un grand intérêt en toxicomanie. Cet intérêt pour la quétiapine dans le traitement des TUS émane d'abord du fait qu'elle partage des propriétés pharmacologiques similaires avec la clozapine, qui a montré des résultats prometteurs dans le traitement des TUS chez des patients avec un DD (105, 137). Dans les dernières années, cet intérêt s'est accru compte tenu des résultats positifs sur les mesures de la toxicomanie rapportés dans certaines études rétrospectives avec la quétiapine chez des patients sans comorbidité psychotique (141), (142).

### 1.7. La quétiapine

La quétiapine est un dérivé dibenzothiazépine qui partage des propriétés pharmacologiques similaires avec la clozapine, tout en ayant l'avantage de ne pas causer d'agranulocytose (143). La quétiapine est approuvée par la FDA pour le traitement de la schizophrénie (150 à 750 mg/jour), de la dépression bipolaire (300 mg/jour) (144), de la manie aiguë dans le cas du trouble bipolaire de type I mais aussi comme traitement de maintien pour la trouble bipolaire en monothérapie ou comme traitement d'appoint (400 à 800 mg/jour) (145). Elle est aussi approuvée en monothérapie ou en traitement d'appoint dans sa formulation XR (libération prolongée) pour le traitement de la dépression majeure (150 à 300 mg/jour), possiblement à cause du mécanisme d'inhibition du transporteur de la norépinephrine de la norquétiapine, l'un de ses métabolites (146). De plus, plusieurs études cliniques ont produit des résultats suggérant que la quétiapine serait efficace comme traitement d'appoint (*adjunctive treatment*) dans le cas du trouble de stress post-traumatique, du trouble obsessionnel-compulsif et du trouble de la personnalité limite (147). La quétiapine a aussi montré une efficacité en monothérapie pour le traitement du trouble d'anxiété généralisée et cet effet était comparable à celui des antidépresseurs (148). La quétiapine a aussi été reliée à une légère amélioration des fonctions cognitives comparativement à l'halopéridol chez des patients schizophrènes et plus spécifiquement, au niveau de l'attention et de la fluidité verbale mais aussi au niveau de l'apprentissage et de la vitesse de procession de l'information (149, 150). La quétiapine est généralement bien

tolérée et est associée à un faible profil de SEP, et ce, même chez des patients vulnérables (150, 151). Quelque soit la dose administrée, et contrairement à la rispéridone et à l'amisulpride, la quétiapine ne cause pas une élévation significative des taux plasmatique de prolactine, et les taux élevés de prolactine notés chez des patients traités précédemment avec des APG se normalisent lors du transfert à la quétiapine (152-154). Il est important de mentionner ici que le traitement avec les ASG dont la quétiapine est associé à un gain pondéral, une augmentation de la résistance à l'insuline, le diabète mellitus de type 2, l'hyperlipidémie et un syndrome métabolique (155). Une revue des études cliniques de Newcomer et Haupt (156) concernant l'usage des antipsychotiques à long terme et de leurs impacts au niveau métabolique a montré que la ziprasidone et l'aripiprazole sont associés à un gain pondéral d'environ 1 kg après un an; l'amisulpride environ, 1.5 kg ; la quétiapine et la rispéridone, environ 2 à 3 kg; et enfin l'olanzapine, à un gain pondéral > 6 kg après un an. Somme toute, la quétiapine est considérée comme présentant un risque modéré quant au gain pondéral, le diabète mellitus de type 2 et la dyslipidémie (157). De plus, six études cliniques ont évalué si les effets métaboliques de la quétiapine dépendent des doses administrées, et les conclusions semblent mitigées (157).

Au niveau pharmacodynamique, la quétiapine est un antagoniste de plusieurs récepteurs, incluant les récepteurs 5HT<sub>2A</sub>, D<sub>2</sub>, histaminergiques H<sub>1</sub> et adrénergiques  $\alpha_1$  et  $\alpha_2$  (150, 158), et elle est un agoniste partiel des récepteurs 5HT<sub>1A</sub> (158). Comme d'autres ASG, la quétiapine montre une plus grande affinité pour les récepteurs 5HT<sub>2A</sub> que pour les récepteurs D<sub>2</sub> (82). De plus, elle montre une affinité négligeable pour les récepteurs

muscariniques suggérant un faible risque d'effets adverses anticholinergiques (150). Le blocage des récepteurs 5HT<sub>2A</sub> peut moduler l'activité des neurones dopaminergiques dans les voies mésolimbique, mésocorticale et nigrostriatale (158, 159). Les études chez l'animal suggèrent d'ailleurs que la quétiapine est sélective pour la voie mésolimbique, par opposition à la voie nigrostriée (responsable des SEP) (150), c'est-à-dire qu'elle diminue l'activité dopaminergique dans cette voie, tout en n'influençant pas (ou minimalement) l'activité dopaminergique dans la voie nigrostriée (160). Cette information semble capitale dans l'appréciation du rôle potentiel de la quétiapine dans le traitement des TUS, car l'activité dopaminergique dans le système mésolimbique a depuis longtemps été associée aux processus addictifs tels que les *cravings*, la perte de contrôle, la rechute, et ce, pour diverses SPA dont la cocaïne, l'alcool, l'héroïne et le tabac (161-163). D'autres hypothèses ont été avancées pour expliquer le rôle potentiel de la quétiapine dans le traitement des TUS. D'une part, la quétiapine ne bloque que transitoirement les récepteurs dopaminergiques dans le système limbique (74), de sorte qu'elle cause moins de dysphorie et de SEP chez les patients. Pour cette raison, la quétiapine pourrait être mieux tolérée chez les toxicomanes que d'autres antipsychotiques. Par ailleurs, les toxicomanes sont à risque de développer des symptômes anxieux, dépressifs et psychotiques (8, 164). Aussi, la quétiapine, par ses effets anxiolytique, antipsychotique, sédatif et antidépresseur (165-167), pourrait soulager ces symptômes habituellement associés à la rechute, et favoriser ainsi l'abstinence chez les consommateurs.



Dans cette lignée, des résultats prometteurs ont été rapportés avec la quétiapine dans une étude de cas simple (168), une étude observationnelle (*case-series*) (169), une étude à devis-ouvert chez des patients présentant un trouble du spectre de la schizophrénie (170), mais aussi lors d'études contrôlées dans le traitement des TUS tant chez une population avec un double diagnostic (171) que chez des patients sans comorbidité psychiatrique (134). Malgré que l'utilisation de la quétiapine chez des patients présentant des TUS sans psychose comorbide soit en augmentation (172), peu d'études cliniques se sont toutefois intéressées à l'évaluation de l'efficacité de cette pharmacothérapie dans la phase de désintoxication. Les principaux résultats rapportés à ce jour ont été le fait d'études rétrospectives décrivant des effets positifs de la quétiapine dans le traitement de la toxicomanie en phase de désintoxication, qu'il s'agisse de l'alcool, des stimulants (la cocaïne) ou des opiacés (141, 142, 173, 174).

### **1.8. Objectifs du projet de recherche**

Étant donné les résultats prometteurs qui ont été rapportés avec la quétiapine, l'objectif principal de cette étude à devis ouvert est d'évaluer l'utilité potentielle de la quétiapine dans le traitement des TUS (sévérité de la toxicomanie, cravings, nombre de jours de consommations, etc.) chez des patients non-psychotiques entrant en désintoxication et étant suivi pour une période de 12 semaines. Il s'agit d'un objectif compatible avec l'un des quatre axes du plan d'action interministériel 2006-2011 en toxicomanie (175), à savoir l'amélioration de l'accès à des services spécialisés en réadaptation ainsi que l'offre de services de désintoxication dans chacune des régions du Québec. Comme objectif secondaire, la présente étude pharmacologique vise à mesurer l'impact clinique de cette pharmacothérapie sur les symptômes psychiatriques (dépressifs, psychotiques) que l'on retrouve communément chez des patients présentant des TUS. Parmi les autres objectifs de l'étude, citons l'évaluation de la tolérabilité (effets secondaires) de cette médication, ainsi que son impact sur les déficits cognitifs associés à la toxicomanie. Il est à noter que nous avons décidé d'inclure dans le cadre de cette étude une population de polytoxicomanes, et ce, essentiellement pour les raisons suivantes: (i) l'abus de plusieurs SPA est très commun parmi les patients présentant des TUS (176); ii) le traitement de la poly-toxicomanie semble des plus complexes, compte tenu du manque de recherche portant sur cette thématique (177) et iii) les effets bénéfiques de la quétiapine rapportés dans les études précédentes semblent plus reliés à des mécanismes d'action généralisés (effet antipsychotique, anxiolytique, sédatif et antidépresseur) plutôt qu'à des mécanismes spécifiques comme c'est le cas de la méthadone dans le traitement de la dépendance à l'héroïne (141, 173). À notre connaissance, notre étude est la première à évaluer prospectivement l'utilité potentielle de la quétiapine chez des toxicomanes entrant en phase de désintoxication.

## **2. Article publié dans Expert Opinion on Pharmacotherapy**

Le candidat à la maîtrise, a contribué à l'article publié en complétant l'intégralité de l'évaluation du volet toxicomanie des sujets participants à cette étude pharmacologique et en écrivant la première ébauche de cet article.

**Clinical evolution of substance use disorder patients during treatment with quetiapine:  
a 12-week, open-label, naturalistic trial.**

Élie Rizkallah, MSc c<sup>1,2</sup>; Emmanuel Stip, MD, MSc<sup>1</sup>; Simon Zhornitsky PhD c<sup>1</sup>; Tania Pampoulova, MD, MSc<sup>1,2</sup>; Alain Gendron, PhD<sup>3</sup>; Pierre-Paul Rompré, PhD<sup>1</sup>; Jean-Pierre Chiasson, MD<sup>2</sup>; Stéphane Potvin, PhD<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> Fernand-Seguin Research Center, Department of psychiatry, Faculty of medicine, University of Montreal; Montreal, Canada

<sup>2</sup> Clinique du Nouveau-Départ; Montreal, Canada

<sup>3</sup> AstraZeneca, 1004 Middlegate Rd. Mississauga, Ontario L4Y 1S2, Canada

**Corresponding author**

Stéphane Potvin, PhD; Centre de recherche Fernand-Seguin.

**Abstract**

**Objective** Substance use disorders (SUDs) are associated with a variety of psychiatric disorders and mood and behavioural instability. Growing evidence suggests that the atypical antipsychotic quetiapine may be useful in the treatment of SUDs. The purpose of this study was to examine the clinical evolution of SUD patients during treatment with quetiapine. **Methods** Thirty-three non-psychosis SUD patients were included in the trial, responding to one or more of the following substance use disorders (DSM-IV criteria): alcohol, cannabis, cocaine and/or amphetamines. Other comorbid Axis-I psychiatric disorders were excluded from the study. Patients received quetiapine for a 12-week open-label trial beginning in detoxification. Craving and quantities used were evaluated on baseline (week 0) and at end-point (week 12). Psychiatric symptoms and depressive symptoms were also assessed at both time points. Along with their participation in the study, patients were enrolled in intensive therapy treatment. **Results** Out of 33 recruited patients, 26 completed more than 9 weeks of treatment. Last observation carried forward analyses revealed that craving, SUD severity and quantities used improved during the study (verified by urine screens). Psychiatric and depressive symptoms also improved. **Conclusions** This open-label, naturalistic trial, suggests that quetiapine may be helpful for the treatment of SUD patients entering detoxification. Controlled studies are warranted to determine whether these results are quetiapine-related.

**Key words**

quetiapine – substance use disorders – psychiatric symptoms – detoxification – atypical antipsychotic.

## **Introduction**

Second-generation antipsychotics (SGAs) are attracting growing interest for the treatment of substance use disorders (SUDs). So far, SGAs have shown some benefit over first-generation antipsychotics (FGAs) for the treatment of SUDs in patients with schizophrenia or bipolar disorder. SGAs have also been tried in non-psychosis substance abusers, with mixed results.<sup>1,2</sup> Preliminary evidence suggests that among SGAs, quetiapine is associated with some of the most promising results, particularly during the period of detoxification.<sup>3-7</sup> During this period, SUD patients often develop psychiatric symptoms, including depression, anxiety, and psychotic reactions.<sup>20-21</sup> In addition to its antipsychotic properties, quetiapine has been shown to possess significant anxiolytic and antidepressant effects, which may be beneficial in the treatment of drug withdrawal.<sup>8-9</sup> Nevertheless, only a few retrospective studies have examined the potential efficacy of quetiapine in such a context.<sup>4-6</sup>

The objective of the current open-label, naturalistic trial was to examine the effects of quetiapine on SUDs as well as tolerability outcomes and psychiatric symptoms in SUD patients entering detoxification.

## ***Methods***

### **Participants**

Patients with SUD (abuse and/or dependence) (last 3 months) of alcohol, cannabis, cocaine and/or amphetamines were diagnosed, based on DSM-IV, by a physician trained in

addiction medicine (JPC). SUD patients who were using one or multiple substances were included. Multiple substance abusers were included for three reasons: (i) abuse of multiple substances is very common;<sup>26</sup> (ii) its pharmacological treatment is an unmet clinical need raising growing concerns;<sup>27</sup> and (iii) the potential usefulness of quetiapine during detoxification has been attributed to general benefits (antipsychotic, anxiolytic, and antidepressant effects).<sup>8-9</sup> All patients signed a detailed informed consent form. The study was approved by the local scientific and ethics committee.

Exclusion criteria were: (1) patients already on quetiapine or clozapine; (2) pregnancy; (3) female subjects of childbearing potential without adequate contraception; (4) other axis-I psychiatric disorders such as bipolar disorder or schizophrenia spectrum disorders; and (5) any clinically meaningful unstable renal, hepatic, cardiovascular, respiratory, cerebrovascular disease or other serious, progressive physical disease. Diabetic patients were also excluded from the study. Patients were given quetiapine (IR or XR) for a 12-week open-label trial. Quetiapine was introduced when patients entered a 2- to 4- week detoxification program. Along with their participation in the study, patients were enrolled in intensive therapy treatment for SUDs.

Thirty-three patients with a diagnosis of SUD were recruited for inclusion in the trial. Out of the 33 recruited patients 26 completed more than 9 weeks of treatment. Seven patients were dropouts, for the following reasons: relapse (n=3), lost-to-follow-up without relapse (n=3), and medication not well-tolerated (n=1). Twenty-four patients completed the whole trial and two patients abandoned the study after 9 weeks. These 26 patients were included in the last observation carried forward (LOCF) analyses. The mean dose of quetiapine at endpoint was 150mg  $\pm$  113.8 [Note: Compliance to quetiapine was assessed via pill count and pharmacological records at the clinical setting]. Concomitant medications were allowed, except for other

antipsychotics. Socio-demographic data, diagnostic data and data about medication for these patients are presented in Table 1.



**Table 1: Participants' characteristics (n=26)**

Age, in years	36.6±11.1
Sex	17 Males, 9 Females
Ethnicity	24 Caucasian
Education level, in years	14.2 ± 2.5
Duration of SUDs	11.4 ±8.6
Psychiatric diagnoses	Borderline personality disorder (n=2) Substance-induced psychotic disorder (n=3)
SUD diagnoses	Alcohol abuse / dependence (n=12) Amphetamine abuse / dependence (n=2) Cannabis abuse / dependence (n=16) Cocaine abuse / dependence (n=9) MDMA abuse (n=1)
Adjuvant medications	Anticonvulsants (n=3) Antidepressants (n=5) Beta-blockers (n=2) Benzodiazepines (n=1)

MDMA= methylene-dioxy-methamphetamine; SUD= substance use disorder

### Clinical assessments

To measure SUDs (all substances), several instruments were administered at baseline (week 0) and end-point (week 12). The craving of patients for their drug(s) of choice in the last week was assessed using a visual analog scale (VAS) (from 0 –no craving– to 100% -most intense craving imaginable). Quantities of substances used in the last week were also registered, using the TimeLine Follow-Back (TLFB) procedure.<sup>10</sup> Quantities used were noted for all substances. Amount spent on substances was calculated based on the value market in Quebec province (Canada). Apart from craving and substance use, SUD severity was measured with the Alcohol, and Drug Use Scales (AUS, and DUS) on baseline and end-point.<sup>11</sup> The AUS and DUS are five-point scales based on DSM-IV criteria for severity of disorder: 1=abstinence, 2=use without impairment, 3=abuse, 4=dependence and 5=severe dependence. To complement our evaluation of SUDs, urine screenings were performed on weeks 0 and 12, for cannabinoids, opiates, phencyclidine, and psychostimulants. In the case of alcohol, plasma gamma-glutamyltransferase (GGT) levels were assessed on baseline and at end-point.

Psychiatric and depressive symptoms were evaluated, with the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)<sup>12</sup> and the Calgary Depression Scale for Schizophrenia (CDSS),<sup>13</sup> respectively, on baseline and at end-point, by a trained physician (TP). The PANSS has been previously used to measure positive symptoms in SUD patients.<sup>20</sup> The CDSS was used because the present study was part of a larger study comparing substance abusers with and without schizophrenia and non-abusing schizophrenia patients.<sup>22</sup> However, the Beck Depression Inventory Second Edition (BDI-II)<sup>28</sup> was applied at baseline, and correlated significantly with

the CDSS ( $r=0.43$ ;  $p=0.03$ ), suggesting that the latter can be reliably used to measure depressive symptoms in SUD patients without comorbid psychosis.

### Statistical analyses

Changes in SUD outcomes, psychiatric symptoms, and medical variables during quetiapine treatment were evaluated using repeated-measures analyses of variance (ANOVAs). The level of significance was set at  $p<0.05$  for all analyses.

## **Results**

### Substance use disorders

Of the 26 patients included in the LOCF analyses, alcohol was the drug of choice for 6 patients, cannabis for 14 patients, and stimulants for 9 patients. Nineteen patients used alcohol during the study, 15 patients used cannabis, and 12 used stimulants.

Overall, improvements on the AUS and the DUS, as well as a decrease in the weekly dollars spent on all substances were observed (Table 2). Craving for alcohol improved significantly over time on. Weekly money spent on alcohol significantly decreased from baseline to endpoint (84.2 [78.2] vs. 11.1 [25.3];  $p=0.0001$ ), but there was no change in plasma GGT levels (Table 2). Craving for cannabis (Table 2) and weekly money spent on cannabis significantly decreased from baseline to endpoint (178.7 [173.9] vs. 0.4 [1.1];  $p=0.001$ ). Likewise, craving for stimulants (Table 2) significantly diminished during quetiapine therapy from baseline to endpoint as did weekly money spent on stimulants (722.5 [628.7] vs. 50 [97.8];  $p=0.002$ ).

Twenty one positive urine screening were detected before treatment with quetiapine, such as amphetamine ( $n=2$ ), cannabis ( $n=13$ ) and cocaine ( $n=4$ ). Only two positive screenings following treatment with quetiapine were noted: cocaine ( $n=2$ ). Also noteworthy, before

quetiapine, 5 patients required treatment with benzodiazepines, whereas only 1 patient still received such treatment at study end-point.

**Table 2: Substance use, psychiatric and tolerability outcomes during quetiapine therapy**

Variable	Baseline	LOCF*	Statistics
<i>Craving</i> (visual analog scale) (n=26)			
Alcohol	69.2 (30.7)	21.7 (30.6)	F=11.5; p=0.02
Cannabis	75 (25.3)	15.7 (21.7)	F=41.8; p=0.0001
Stimulants	90.6 (19.4)	31.1 (33)	F=33.4; p=0.0001
<i>Substance use</i> (n=26)			
Mean \$ (all substances)	498 (556)	31.4 (70.3)	F=22.1; p=0.0001
AUS	2.8 (1.4)	1.8 (0.9)	F=15; p=0.001
DUS	3.7 (1.5)	1.5 (0.8)	F=66.5; p=0.0001
<i>Psychiatric symptoms</i> (n=24)			
PANSS-positive	16.2 (5.4)	10 (2.7)	F=33.4; p= 0.0001
PANSS-negative	12.5 (4.8)	8.9 (3.2)	F=11.7; p= 0.002
PANSS-general	39.7 (8.9)	26.8 (9.6)	F=25; p= 0.0001
CDSS	6 (4.1)	1.8 (3.1)	F=17.2; p= 0.0001
<i>Tolerability</i> (n=24)			
Prolactin (µg/L)**	11.7 (7.1)	10.3 (10)	F=0.3; p=0.6
Heart rate (beats/min)	82 (15.3)	82.1 (18)	F=0.003; p=0.96
Weight (kg)	76.9 (17.7)	79 (17.4)	F=12.3; p=0.002
GGT (UI/L)**	75.4 (131)	39 (28)	F=2.3; p=0.15

**\*\*n=22;** AUS= Alcohol Use Scale; CDSS= Calgary Depression Scale for Schizophrenia; DUS= Drug Use Scale; PANSS= Positive and Negative Syndrome Scale; SUDs= substance use disorders; \*LOCF= last observation carried forward, \$ = dollars spent on alcohol and drugs.

### Psychiatric symptoms

There were significant improvements from baseline in PANSS-positive, negative and general symptoms during quetiapine therapy. A significant improvement in depressive symptoms was also observed on the CDSS (Table 2).

### Tolerability

Quetiapine was generally well tolerated. The most frequent side-effects reported by the participants during the study were: somnolence (n=10), dizziness (n=7), dry mouth (n=5), constipation (n=4), headaches (n=5), fatigue (n=4), hypersalivation (n=2), sedation (n=4), palpitations (n=3), blurred vision (n=3) and jointure pain (n=2). No patient “misused” quetiapine.

Prolactin levels did not decrease significantly during quetiapine therapy. No significant changes in heart rate were observed. Weight gain was, however, noticed during quetiapine therapy (Table 2).

## **Discussion**

Results from this open-label, naturalistic trial, suggest that quetiapine may be beneficial for controlling withdrawal symptoms and promoting abstinence in non-psychosis substance abusers. During quetiapine therapy, SUD outcomes (quantities used & severity of SUDs and craving) significantly improved over time and this was corroborated by urine screenings.

Although there was no correlation between changes in plasma GGT and reduced alcohol consumption, there is evidence that quetiapine may cause asymptomatic increase in liver enzymes,<sup>14</sup> which could explain this result.

Our findings are consistent with other reports of quetiapine's efficacy in the treatment of SUDs in psychosis and non-psychosis patients.<sup>3-7,15,16</sup> In psychosis patients, quetiapine was found to decrease severity of substance abuse and craving.<sup>15</sup> In non-psychosis patients, quetiapine decreased drinking in Type B alcoholics during post-detoxification.<sup>3</sup> Moreover, quetiapine decreased craving and promoted abstinence in alcohol and psychostimulant abusers during withdrawal.<sup>5</sup> Overall, the present study adds to the growing literature detailing the potential utility of this medication for the treatment of SUDs, especially during the period of detoxification. On the other hand, we cannot be certain whether the improvements were quetiapine related, or due to the intensive therapy program that patients received.

The significant decrease in benzodiazepine use during treatment is worthy of mention. Although benzodiazepines are considered the drugs of choice for the treatment of acute alcohol withdrawal, their use as a long-term treatment of individuals with SUD is generally discouraged, because of potential cross-tolerance with alcohol and their potential of misuse.<sup>17-19</sup> Here, the anxiolytic effects of quetiapine may have rendered the use of benzodiazepines less necessary use, as previously reported by Pinkofsky et al. (2005).

During quetiapine therapy, we observed improvements in positive, negative, general and depressive symptoms. Previous research found that quetiapine decreased depression, anxiety and agitation in patients undergoing detoxification.<sup>6</sup> Moreover, there is evidence that two weeks' quetiapine treatment improved positive, negative and depressive symptoms in individuals with cannabis and cocaine-induced psychosis.<sup>20</sup> As a whole, findings of the present study suggest that

quetiapine may be beneficial for the treatment of psychiatric symptoms in substance abusers. Alternatively, psychiatric symptoms may have improved during the study simply because patients substantially decreased their substance use as well as their involvement in intensive therapy.

Quetiapine was generally well-tolerated among patients. No serious adverse events were reported, and only one subject did not tolerate the treatment. Prolactin did not increase during treatment. Patients significantly gained weight during the study, which may be quetiapine-related or due to an overall diminution of substance abuse. Taken together, these results are consistent with data showing that quetiapine is associated with low-to-moderate weight gain and little-to-no increase in prolactin.<sup>23-25</sup>



**Conclusion**

Our results cannot be attributed *per se* to the pharmacological effects of quetiapine, for three main reasons: (1) the open-label design of the study; (2) the small sample size involved; and (3) the fact that patients were involved in an intensive therapy program. However, despite these limitations, the present study is the first to prospectively administer quetiapine during detoxification, and the first to investigate the use of SGAs for cannabis use disorder in non-psychosis patients. Our results offer support for the potential benefits of quetiapine in the treatment of psychiatric symptoms associated with drug and alcohol withdrawal as well as in helping to maintain abstinence. This study encourages further evaluation of quetiapine in non-psychosis SUD patients during detoxification.

**Acknowledgments**

This trial was financed via an academic partnership between the Louis-H Lafontaine Foundation AstraZeneca Pharmaceuticals. ES is holder of the Eli Lilly Canada Chair of Schizophrenia from the University of Montreal. SP is holder of a Junior 1 researcher scholarship from the Fonds de Recherche en Santé du Québec.

**References**

1. Zhornitsky S, Rizkallah E, Pampoulova T, et al. Antipsychotics for the treatment of substance use disorders in patients with and without comorbid psychosis. *J Clin Psychopharmacol* in press, 2010.
2. Green AI, Noordsy DL, Brunette MF, et al. Substance abuse and schizophrenia: pharmacotherapeutic intervention. *J Subst Abuse Treat* 2008;34:61-71.
3. Kampman KM, Pettinati HM, Lynch KG, et al. A double-blind, placebo-controlled pilot trial of quetiapine for the treatment of Type A and Type B alcoholism. *J Clin Psychopharmacol* 2007;27:344-51.
4. Monnelly EP, Ciraulo DA, Knapp C, et al. Quetiapine for treatment of alcohol dependence. *J Clin Psychopharmacol* 2004;24:532-5.
5. Sattar SP, Bhatia SC, Petty F. Potential benefits of quetiapine in the treatment of substance dependence disorders. *J Psychiatry Neurosci* 2004;29:452-7.
6. Pinkofsky HB, Hahn AM, Campbell FA, et al. Reduction of opioid-withdrawal symptoms with quetiapine. *J Clin Psychiatry* 2005;66:1285-8.
7. Kennedy A, Wood AE, Saxon AJ, et al. Quetiapine for the treatment of cocaine dependence: an open-label trial. *J Clin Psychopharmacol* 2008;28:221-4.
8. Baune BT. New developments in the management of major depressive disorder and generalized anxiety disorder: role of quetiapine. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2008;4:1181-91.
9. Bogart GT, Chavez B. Safety and efficacy of quetiapine in bipolar depression. *Ann Pharmacother* 2009;43:1848-56.

10. Sobell LCS, M.B. (1992) Timeline Follow-back: A technique for assessing self-reported ethanol consumption IN LITTEN, J. A. R. Z. (Ed.) *Measuring Alcohol Consumption: Psychosocial and Biological Methods* Totowa, NJ, Humana Press
11. Drake RE, Osher FC, Noordsy DL, et al. Diagnosis of Alcohol Use Disorders in Schizophrenia. *Schizophr Bull* 1990;16:57-67.
12. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull* 1987;13:261-76.
13. Addington D, Addington J, Maticka-Tyndale E, et al. Reliability and validity of a depression rating scale for schizophrenics. *Schizophr Res* 1992;6:201-8.
14. Atasoy N, Erdogan A, Yalug I, et al. A review of liver function tests during treatment with atypical antipsychotic drugs: a chart review study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2007;31:1255-60.
15. Potvin S, Stip E, Lipp O, et al. Quetiapine in patients with comorbid schizophrenia-spectrum and substance use disorders: an open-label trial. *Curr Med Res Opin* 2006;22:1277-85.
16. Martinotti G, Andreoli S, Di Nicola M, et al. Quetiapine decreases alcohol consumption, craving, and psychiatric symptoms in dually diagnosed alcoholics. *Hum Psychopharmacol* 2008;23:417-24.
17. Holbrook AM, Crowther R, Lotter A, et al. Diagnosis and management of acute alcohol withdrawal. *CMAJ* 1999;160:675-80.
18. Miller NS. Pharmacotherapy in alcoholism. *J Addict Dis* 1995;14:23-46.
19. Oulis P, Konstantakopoulos G. Pregabalin in the treatment of alcohol and benzodiazepines dependence. *CNS Neurosci Ther* 2010;16:45-50.

20. Mauri MC, Volonteri LS, Fiorentini A, et al. Two weeks' quetiapine treatment for schizophrenia, drug-induced psychosis and borderline personality disorder: a naturalistic study with drug plasma levels. *Expert Opin Pharmacother* 2007;8:2207-13.
21. West R Gossop M. Overview: a comparison of withdrawal symptoms from different drug classes. *Addiction* 1994;89:1483-9.
22. Zhornitsky S, Stip E, Pampoulova T, et al. Extrapyrasidal symptoms in substance abusers with and without schizophrenia and in non-abusing patients with schizophrenia. *Mov Disord* 2010.
23. Keller R, Mongini F. Switch to quetiapine in antipsychotic agent-related hyperprolactinemia. *Neurol Sci* 2002;23:233-5.
24. Nakajima M, Terao T, Iwata N, et al. Switching female schizophrenic patients to quetiapine from conventional antipsychotic drugs: effects on hyperprolactinemia. *Pharmacopsychiatry* 2005;38:17-9.
25. Tschoner A, Engl J, Rettenbacher M, et al. Effects of six second generation antipsychotics on body weight and metabolism - risk assessment and results from a prospective study. *Pharmacopsychiatry* 2009;42:29-34.
26. Substance Abuse and Mental Health Services Administration (SAMHSA). Polydrug admission: 2002. The Drug and Alcohol Services Information System Report 2005.
27. Kenna GA, Nielsen DM, Mello P, et al. Pharmacotherapy of dual substance abuse and dependence. *CNS Drugs* 2007;21:213-37.
28. Beck AT, Steer RA and Brown GK. *Manual for the Beck Depression Inventory-II*. San Antonio, TX: Psychological Corporation, 1996.



### 3. Conclusion

Les principaux objectifs de cette étude prospective à devis ouvert étaient d'évaluer l'utilité potentielle de la quétiapine dans le traitement des TUS (sévérité de la toxicomanie, *cravings*, nombre de jours de consommations, quantité consommée, montant d'argent dépensé) chez des patients non-psychotiques entrant en désintoxication et étant traités pour une période de 12 semaines. Comme objectif secondaire, la présente étude pharmacologique visait à mesurer l'impact clinique de cette pharmacothérapie sur les symptômes psychiatriques (dépressifs, psychotiques) que l'on retrouve communément chez des patients présentant des TUS. Nos résultats suggèrent que la quétiapine peut être bénéfique dans le contrôle des symptômes psychiatriques de sevrage et dans la promotion de l'abstinence chez des poly-toxicomanes sans psychose concomitante.

Durant l'étude, les variables relatives à la toxicomanie (le nombre de jours de consommation, la quantité de SPA consommée, et la sévérité de la toxicomanie, etc.) ainsi que l'appétence (*cravings*) pour les SPA ont diminué de façon significative, des résultats qui furent objectivés par des bilans toxicologiques urinaires: vingt-et-un bilans toxicologiques urinaires positifs aux SPA furent notés prétraitement versus deux post-traitement. Ces améliorations au niveau des *cravings* et de la sévérité de la toxicomanie étaient significatives tant pour l'alcool, le cannabis et les stimulants.

Nos résultats sont consistants avec ceux d'autres études rapportant une efficacité de la quétiapine dans le traitement des TUS chez des populations avec ou sans comorbidité psychiatrique. Ainsi, chez des patients porteurs d'un double diagnostic, il a été rapporté que la quétiapine peut entraîner une diminution de la sévérité de l'abus de substances et des *cravings*

tant chez une population de schizophrènes présentant un abus de diverses SPA (l'alcool, le cannabis et la cocaïne) (170) que chez une population présentant un trouble bipolaire et une dépendance à la cocaïne (111). Chez une population sans trouble psychiatrique co-occurent, la quétiapine a été associée à une diminution de la consommation d'alcool, du moins chez les alcooliques de Type B, et ce, comparativement au placebo, durant la période post-désintoxication (134). De plus, plusieurs études rétrospectives ont rapporté une efficacité de la quétiapine sur les mesures de la toxicomanie en période de désintoxication. D'une part, Monnelly et al. (2004) ont mentionné que la quétiapine employée en *off-label* pour traiter les difficultés de sommeil résulta en une augmentation des journées d'abstinence à l'alcool et en une diminution du nombre d'hospitalisations chez des patients traités avec cette pharmacothérapie. Dans un même ordre d'idées, Sattar et al. (2004) dans une étude rétrospective ont rapporté que le traitement avec la quétiapine pouvait diminuer les *cravings* et promouvoir l'abstinence chez des patients présentant un abus de psychostimulants et d'alcool, et ce, durant la phase de sevrage aigu et prolongé des SPA. Ceci dit, il est important de mentionner ici que le traitement avec les antipsychotiques peut interagir avec la prise de psychostimulants chez les patients et causer une augmentation des symptômes extrapyramidaux (SEP) (akathisie, dyskinésie, dystonie & parkinsonisme) et de la rechute aux SPA, et ce, surtout lorsque ce traitement est administré à des doses élevées. Ce genre d'interactions a été rapporté, notamment avec le rispéridone, l'amisulpride et le flupenthixol (119, 123, 124, 178). Par contraste, l'administration de faibles doses de quétiapine aux patients dans notre étude (dose moyenne à la fin de l'étude: 150mg  $\pm$  113.8) n'a pas occasionné de SEP significatifs. L'une de raisons potentielles pouvant expliquer cette relative absence de SEP réside dans le fait que des doses de 150mg de quétiapine n'occupent pas substantiellement les récepteurs dopaminergiques D<sub>2</sub> dans le striatum (179, 180).

Somme toute, les résultats de notre étude supportent l'utilité de la quétiapine dans le traitement des TUS chez des patients non-psychotiques, et ce, durant la phase de sevrage aigu et prolongé des SPA. Nos résultats ne permettent pas de déterminer avec certitude quelle serait la SPA spécifique pour laquelle la quétiapine serait plus prometteuse, puisque nous avons observé une diminution significative de la consommation d'alcool, de cannabis et de psychostimulants (cocaïne, surtout). Toutefois, nos résultats, jumelés à ceux de Kampman et al. (2007) et de Ray et al. (2011), suggèrent que la quétiapine pourrait être particulièrement utile dans le traitement de l'alcoolisme. Dans l'étude de Kampman et al. (2007), la quétiapine a été associée à une diminution de la consommation d'alcool, du moins chez les alcooliques de Type B, et ce, comparativement au placebo, durant la période post-désintoxication (134). Récemment, l'étude expérimentale à double-insu avec placebo de Ray et al. (181) a aussi démontré que l'administration de quétiapine chez vingt individus alcoolodépendants avait joué un rôle significatif dans la réduction des *cravings* durant l'administration d'alcool, l'exposition aux éléments déclencheurs de *cravings* d'alcool (*cue-exposure*) et dans les questionnaires auto-rapportés sur les *cravings*. Dans notre étude, douze des patients présentaient des troubles liés à l'utilisation d'alcool et dix-neuf ont consommé de l'alcool durant l'étude, et nous avons observé une amélioration significative de leurs indices de consommation (quantités consommées et *cravings*). Il se pourrait donc que la quétiapine se démarque des autres antipsychotiques comme une molécule d'intérêt dans le traitement des troubles liés à l'utilisation d'alcool chez des personnes ne présentant pas un trouble psychotique co-occurent.

Une hypothèse qui pourrait expliquer ces résultats serait celle que la quétiapine, de par son effet antagoniste des récepteurs dopaminergiques D<sub>2</sub> dans le système mésolimbique, peut avoir joué un rôle dans la diminution du renforcement subjectif relié à la consommation de SPA.



L'activité dopaminergique dans le NAc et l'ATV est associée aux processus addictifs tels que les *cravings*, la perte de contrôle, la rechute et ce pour diverses SPA dont la cocaïne, l'alcool, l'héroïne et le tabac (161-163). Les études chez l'animal suggèrent d'ailleurs que la quétiapine est sélective pour la voie mésolimbique, par opposition à la voie nigrostriée (responsable des SEP) (150), c'est-à-dire qu'elle diminue l'activité dopaminergique dans cette voie, tout en ayant peu ou pas d'influence sur l'activité dopaminergique dans la voie nigrostriée (160). De plus, comme d'autres ASG, la quétiapine montre une plus grande affinité pour les récepteurs 5HT<sub>2A</sub> que pour les récepteurs D<sub>2</sub> (82). Or une pharmacothérapie comme la quétiapine qui bloque les récepteurs D<sub>2</sub> dans le NAc peut éteindre les effets de récompense reliés à la consommation de SPA et diminuer ainsi l'appétence pour les SPA. Aussi, la quétiapine ne bloque que transitoirement les récepteurs dopaminergiques dans le système limbique (74), de sorte qu'elle cause moins de dysphorie et de SEP chez les patients et qu'elle pourrait être mieux tolérée chez les toxicomanes que d'autres antipsychotiques.

Une autre hypothèse qui pourrait expliquer cette amélioration dans les variables relatives à la toxicomanie dans notre étude est celle reliée aux propriétés sédatives, antidépressives et anxiolytiques de la quétiapine. Les toxicomanes sont à risque de développer des symptômes psychiatriques de types anxieux, dépressifs et psychotiques durant les phases de sevrage aigu et prolongé des SPA (8, 164). Or, la quétiapine, de par ses effets antidépresseurs, anxiolytiques et sédatifs (165-167), pourrait avoir contribué à soulager ces symptômes chez les patients. Habituellement cette symptomatologie est associée à la rechute aux SPA (12). Ici, l'administration de quétiapine durant le sevrage aigu et prolongé des SPA peut avoir favorisé l'abstinence des SPA chez les participants de cette étude. Il est à noter que les propriétés sédatives de la quétiapine peuvent également avoir joué un rôle dans la diminution de la

consommation à travers une potentialisation de l'effet de sédation des SPA chez les participants de l'étude. Cette hypothèse a déjà été rapportée dans la littérature à propos d'individus dépendants de l'alcool (182). En d'autres termes, une consommation concomitante d'alcool et de quétiapine, par exemple, peut augmenter les effets indésirables reliés à la consommation d'alcool et décourager ainsi la consommation de cette substance par les participants.

D'autre part, cette étude comprenait aussi une évaluation psychiatrique exhaustive des symptômes clés communément retrouvés durant le sevrage de l'alcool ou d'autres SPA. Durant le traitement avec la quétiapine, une amélioration significative des symptômes dépressifs, positifs et négatifs fut notée chez les participants. Similairement, les études précédentes ont rapporté que la quétiapine diminuait les symptômes dépressifs, anxieux et l'agitation chez des toxicomanes en désintoxication (142, 173). Dans le même esprit, Mauri et al. (183) ont rapporté qu'un traitement de deux semaines avec la quétiapine avait amélioré les résultats au PANSS (*Positive and Negative Syndrome Scale*), tant au niveau des symptômes positifs que négatifs, tout comme au niveau des symptômes dépressifs chez des patients présentant une psychose induite par les SPA (cannabis et cocaïne) ou présentant un trouble de personnalité limite (Note: Dans notre étude, trois patients présentaient au point de départ un trouble psychotique induit par les SPA et deux patients présentaient un trouble de personnalité limite). Ici, il faut savoir que la quétiapine est approuvée (FDA, 1997) pour le traitement des troubles psychotiques aigu ou chronique aux États-Unis, au Canada et à travers l'Europe, et aussi pour le traitement de la manie aiguë (FDA, 2006). De plus, la quétiapine est approuvée en monothérapie ou en traitement d'appoint dans sa formulation XR (libération prolongée) pour le traitement de la dépression majeure (146). Elle semble aussi montrer, en monothérapie, une efficacité comparable à celle des antidépresseurs dans la réduction des symptômes du trouble d'anxiété généralisée (184). Pris

ensemble, nos résultats suggèrent une efficacité de la quétiapine dans la gestion des symptômes de sevrage chez des patients abusant de plusieurs SPA (poly-toxicomanes).

Ces améliorations au niveau de la toxicomanie et des symptômes psychiatriques soulèvent un problème général d'interprétation. Il est, d'une part, possible qu'en diminuant la symptomatologie psychiatrique liée au sevrage des SPA, la quétiapine peut avoir affecté la consommation de SPA des patients. La quétiapine, par son antagonisme de plusieurs récepteurs, incluant les récepteurs 5HT<sub>2A</sub>, D<sub>2</sub>, histaminergiques H<sub>1</sub> et adrénergiques  $\alpha_1$  et  $\alpha_2$  et son agonisme partiel des récepteurs 5HT<sub>1A</sub> (150, 158), peut réduire la consommation de SPA en agissant sur les symptômes psychiatriques communément retrouvés durant les phases de sevrage aigu et prolongé des SPA, tels que l'anxiété, l'agitation et la dépression (8), soit symptômes qui peuvent augmenter la susceptibilité à la rechute aux SPA (11). Ici, les vertus anxiolytiques et sédatives de la quétiapine (148) tout comme ses propriétés antidépressives (146) peuvent avoir joué un rôle majeur dans l'amélioration de la symptomatologie psychiatrique des patients, réduisant ainsi leur risque de rechute aux SPA. À l'inverse, il est également possible que les améliorations dans les variables relatives aux TUS peuvent avoir joué un rôle dans le soulagement de la symptomatologie psychiatrique des patients, que ces améliorations soient attribuables à la quétiapine ou non. La nature de notre étude ne nous permet pas de spécifier si les améliorations dans la symptomatologie psychiatrique est primaire ou secondaire aux changements dans les paramètres de consommation, mais l'étude a néanmoins montré que ces améliorations sont inter-reliées. En effet, les analyses de corrélations que nous avons effectuées ont mis en relief des relations positives entre, d'une part, la diminution de la sévérité globale des TUS et, d'autre part, la diminution dans les symptômes négatifs et dépressifs. De plus, les améliorations dans les symptômes positifs se sont avérées positivement corrélées avec les changements dans les scores

de l'*Alcohol Use Scale* (AUS) et de la *Drug Use Scale* (DUS). Ces corrélations ajoutent un élément de poids à une longue littérature portant sur l'association significative entre les symptômes psychiatriques et les TUS (183, 185).

Un autre élément qui ressort de cette étude et qui mérite d'être mentionné est la diminution significative dans l'usage de benzodiazépine chez les patients traités avec la quétiapine. Précédant le début de l'étude, cinq patients recevaient des benzodiazépines comme pharmacothérapie comparativement à un seul à la fin de l'étude. Les benzodiazépines sont considérées comme une pharmacothérapie de première ligne dans le traitement du sevrage aigu de l'alcool (67). Elles sont fréquemment employées pour le traitement des symptômes anxieux induits par le sevrage de SPA, compte tenu que ces symptômes peuvent causer une rechute aux SPA (11, 139, 140). Néanmoins, les résultats des études concernant leur usage dans le traitement des TUS semblent mitigés (62). De plus, leur usage à moyen et long terme dans le traitement des patients présentant des TUS est généralement découragé à cause du potentiel de tolérance croisée avec l'alcool (186), de leur potentiel toxicomanogène et de leur potentiel de mésusage voir d'abus chez des patients présentant des TUS (68, 187). Ici, on peut penser que les vertus sédatives et anxiolytiques de la quétiapine (148) ont aidé à diminuer l'usage de benzodiazépines chez les patients participant à l'étude durant la phase de sevrage, tel que rapporté auparavant dans la littérature (173).

Cette étude comportait aussi une évaluation des fonctions cognitives chez les participants, dont les résultats ne sont pas rapportés dans notre article (188), mais que nous rapportons dans l'Annexe I du présent mémoire. Il faut savoir que l'abus de SPA est associé à des déficits cognitifs aigus et chroniques au niveau de l'attention, de la mémoire (à court terme et à long terme) et des fonctions exécutives (28). Dans notre étude, des améliorations significatives au

niveau des fonctions cognitives ont été notées chez les participants durant le traitement avec la quétiapine. La quétiapine a été associée dans la littérature à une plus grande amélioration des fonctions cognitives comparativement à l'halopéridol chez des patients schizophrènes, et ce, surtout au niveau de l'attention et de la fluidité verbale mais aussi au niveau de la mémoire verbale, de la mémoire visuelle et de la vitesse de traitement de l'information (149, 150). Une amélioration des fonctions cognitives a été aussi observée chez des patients schizophrènes et présentant un abus de SPA traités pendant douze semaines avec la quétiapine (170). Cette amélioration des fonctions cognitives suite au traitement avec la quétiapine peut être reliée au fait que cette pharmacothérapie, comme d'autres ASG, produit un blocage minimal des récepteurs  $D_2$  de la voie mésocorticale (74) et montre une plus grande affinité pour les récepteurs sérotoninergiques  $5HT_{2A}$  que pour les récepteurs  $D_2$  (85). Quoique cette hypothèse demeure à prouver chez l'humain, on pense qu'une hypoactivité la voie mésocorticale pourrait sous-tendre les symptômes négatifs (amotivation, retrait social, etc.) et cognitifs en schizophrénie (76, 77). Chez l'animal, il a été démontré que le blocage des récepteurs  $5-HT_{2A}$  facilite la libération de la dopamine dans le cortex préfrontal (189, 190). Cette observation demeure toutefois à corroborer chez l'humain. Dans le cadre de notre étude, les améliorations dans le temps notées chez les patients recevant de la quétiapine, tant au niveau de la mémoire de travail spatiale (SWM), du temps de réaction (MOT) que de l'apprentissage par paires associées (PAL) sont cohérentes avec les bénéfices cognitifs de la quétiapine décrits dans la littérature. Il se pourrait toutefois que ces améliorations sur le plan cognitif soient attribuables à la réduction de la consommation de SPA observée dans l'étude, plutôt qu'à la quétiapine comme telle. De fait, il a été rapporté dans la littérature que les fonctions cognitives des patients présentant des TUS s'améliorent généralement à la suite d'une période d'abstinence des SPA (28, 31). Dans le cas plus particulier

de l'alcool, l'abus ou la dépendance à cette substance va de pair avec des déficits marqués dans des domaines cognitifs variés, tels que l'attention, la fluidité verbale, les fonctions exécutives, les habiletés visuo-spatiales, la mémoire verbale, la mémoire visuelle et la vitesse psychomotrice (191). Dans certains cas sévères, la consommation chronique d'alcool peut occasionner des syndromes organiques, comme le syndrome de Korsakoff et la démence alcoolique (22), qui s'accompagnent de déficits cognitifs irréversibles. Cela dit, on note habituellement une amélioration significative de la plupart des déficits cognitifs associés à l'alcoolisme à la suite d'une période d'abstinence à l'alcool (à l'intérieur d'un an, en général) (191). Supportant cette interprétation, une corrélation significative a été observée dans notre étude entre l'amélioration de la performance des patients sur la tâche de la mémoire de travail (SWM) et la diminution de la sévérité de leur alcoolisme (à ce sujet, voir Annexe I).

La quétiapine a généralement été bien tolérée chez les patients durant l'étude. Aucun effet adverse cardio-métabolique ne fut rapporté. Sept patients n'ont pas complété l'étude pour les raisons suivantes: rechute (n=3), discontinuation du traitement sans rechute (n=3) et traitement mal toléré (n=1). Pour ce dernier patient, le traitement avec la quétiapine a dû être discontinué dans les premiers jours après l'initiation de la pharmacothérapie à cause de l'apparition de symptômes paradoxaux, soit de l'agitation et de l'akathisie. Ces symptômes se sont dissipés après l'arrêt de la quétiapine. Les principaux effets secondaires rapportés par les participants durant l'étude sont: la somnolence (n=11), les étourdissements (n=7), la bouche sèche (n=6), la constipation (n=4), les maux de tête (n=5), la fatigue (n=4), l'hyper-salivation (n=2), la sédation (n=4), les palpitations (n=3), la vision brouillée (n=3) et la douleur au niveau des jointures (n=2). En général ces effets secondaires sont cohérents avec la pharmacologie de la quétiapine et ceux rapportés dans la monographie du produit ainsi que dans d'autres études

pharmacologiques utilisant la quétiapine (134, 170). Aucuns changements significatifs dans les battements cardiaques ne furent observés. Les taux de prolactine n'ont pas augmenté durant le traitement avec la quétiapine, des résultats cohérents avec ceux rapportés précédemment dans la littérature chez les patients présentant une schizophrénie avec (170) et sans toxicomanie co-occurrence (150). D'autre part, durant le traitement, un gain de poids significatif a été observé chez les patients. Dans la littérature, le traitement avec la quétiapine a été associé avec un gain pondéral modéré (entre 2 à 3 kg après un an de traitement). Ici, il se pourrait que le gain de poids observé ne soit pas uniquement relié au traitement avec la quétiapine, qui était prescrite à faible dose (150 mg/jour en moyenne), mais également à la réduction significative dans la consommation de SPA durant le traitement et à l'amélioration de l'hygiène de vie chez les patients. Par ailleurs, nous n'avons pas observé de diminution significative des taux sanguins de gamma-glutamyl-transférase (GGT) chez nos patients, qui ont pourtant diminué de façon significative leur consommation d'alcool en cours de traitement. En raison des effets hépatiques néfastes de l'alcool (15), il y a généralement une corrélation positive entre la consommation d'alcool et les taux sanguins de GGT. Ici, l'absence de cette relation pourrait s'expliquer par le fait que les ASG, incluant la quétiapine, peuvent causer une élévation des enzymes hépatiques (192). D'ailleurs, par mesure de sécurité, les patients présentant des élévations des enzymes hépatiques trois fois supérieures à la normale n'ont pas été inclus dans l'étude, afin d'éviter les effets métaboliques adverses induits par la quétiapine. Nous avons aussi à cet effet décidé d'exclure les patients diabétiques.

Enfin, nous avons aussi procédé dans le cadre de cette étude à une évaluation médicale exhaustive comprenant un examen neurologique, et ce, sachant que les antipsychotiques dont la quétiapine peuvent être associés à des SEP (83, 90). Lors de l'évaluation neurologique

prétraitement, les patients présentaient des SEP, plus précisément des signes parkinsoniens et de l'akathisie. Une analyse plus approfondie des résultats révéla que ce dernier symptôme était surtout retrouvé chez les patients présentant un abus/dépendance au cannabis (193). Ce dernier résultat accrédite l'idée de la présence de symptômes de sevrage lors de l'arrêt du cannabis. L'arrêt de la consommation de cannabis a pourtant longtemps été considéré comme ne produisant pas de dépendance physique ou de sevrage chez les consommateurs (65). Nos résultats supportent ce qui a été rapporté précédemment par Kouri et Pope (185) et par Budney et al. (194) concernant les symptômes de sevrage communément retrouvés chez les patients en sevrage de cannabis. Considérant qu'une amélioration des SEP fut notée lors de l'évaluation finale chez les consommateurs traités avec la quétiapine dans le cadre de notre étude (193), nos résultats suggèrent que la quétiapine ne présenterait pas de risques élevés de produire des SEP lorsqu'introduite chez des toxicomanes en sevrage. Il est toutefois évident que le type d'étude que nous avons pratiquée ne nous permet pas de savoir si ces améliorations sont bel et bien reliées à la quétiapine.

### ***Limites de l'étude***

Les résultats de la présente étude ne peuvent être attribués directement aux effets pharmacologiques de la quétiapine, et ce, compte tenu de 3 facteurs principalement : i) le type d'étude, à devis ouvert, qui ne permet pas de comparaison avec un placebo; ii) le petit nombre de sujets impliqués dans cette étude; et iii) le fait que les patients étaient impliqués dans une thérapie intensive (de niveau III.7, selon les critères révisés de placement des patients (PPC-2R) de l'American Society in Addiction Medicine (ASAM) (195). Cependant, compte tenu de la complexité des TUS, il faut rappeler que cet accompagnement psychosocial semble être un



complément indispensable et une condition nécessaire au succès du traitement (4), que l'on retrouve dans la majorité des études pharmacologiques, comme celle de Kampman et al. (3). Cet accompagnement psychosocial nous a d'ailleurs permis de pratiquer un monitoring de qualité de l'observance au traitement pharmacologique chez les patients participant à l'étude. Il nous a aussi permis d'assurer un suivi serré des effets secondaires reliés à la pharmacothérapie, permettant ainsi un meilleur ajustement de la dose durant l'étude. Ces derniers éléments semblent capitaux dans le succès du traitement des TUS, d'autant plus que les principales causes de rechute à l'utilisation de SPA chez les consommateurs demeurent la non-observance au traitement et le manque de suivi structuré (4).

L'inclusion de poly-toxicomanes peut aussi être considérée comme une limite de cette étude, sachant que ceci peut avoir limité la significativité statistique des analyses performedes sur des SPA spécifiques, et nuit, par le fait même, à l'identification des SPA spécifiques où la quétiapine pourrait produire ses effets les plus ou les moins prometteurs. Cependant, l'abus de plusieurs SPA est très commun parmi les patients présentant des TUS (176) et le traitement de la poly-toxicomanie semble des plus complexes. Par ailleurs, il manque clairement de recherche portant sur le traitement de la poly-toxicomanie (177). Dans notre population, 38.5% des patients (10/26) abusaient de plus d'une SPA et 65.4% (17/26) consommaient plus d'une SPA, supportant ainsi notre décision d'inclure des poly-toxicomanes dans le cadre de cette étude pharmacologique. De plus, les effets bénéfiques de la quétiapine rapportés dans les études précédentes semblent plus reliés à des mécanismes d'action généralisés (effet antipsychotique, anxiolytique, sédatif et antidépresseur) plutôt qu'à des mécanismes spécifiques comme c'est le cas de la méthadone dans le traitement de la dépendance à l'héroïne (141, 173).

Malgré le fait que nous avons évalué la toxicomanie des patients, leurs symptômes positifs, négatifs et dépressifs, leurs déficits cognitifs, les SEP, de même que certaines mesures médicales (ex: prolactine), il importe de mentionner que notre évaluation clinique comportait certaines lacunes. Par exemple, nous avons utilisé la *Calgary Depression Scale for Schizophrenia* (CDSS) pour évaluer les symptômes dépressifs des patients, alors qu'il s'agit d'une échelle utilisée dans la schizophrénie (196). Toutefois, nous avons également administré l'*Inventaire de Dépression de Beck* aux patients au moment du recrutement, et nous avons observé une corrélation positive significative entre les deux échelles de dépression, ce qui suggère que l'utilisation de la CDSS serait valide en toxicomanie. Enfin, nous n'avons pas procédé à une évaluation du sommeil et de l'anxiété à l'aide de questionnaires validés chez les patients au cours de cette étude. Or, on peut supposer que les effets sédatif et anxiolytique de la quétiapine peuvent avoir hypothétiquement joué un rôle dans l'amélioration des variables reliées à la toxicomanie durant l'étude, car l'anxiété et l'insomnie sont des facteurs augmentant le risque de rechute pour la consommation de SPA chez des patients présentant des TUS (197, 198). Nous n'avons pas non-plus évalué dans le cadre de cette étude la consommation de tabac chez les patients, ni l'impact de la quétiapine sur cette dépendance. Il faut savoir qu'en termes de charge de morbidité évitable, pour l'année 2000 par exemple, le tabac arrive en quatrième position parmi les dix facteurs de risque majeurs (2).

À notre connaissance, cette étude est la première à administrer la quétiapine durant la phase de désintoxication et à mesurer prospectivement les variations sur les mesures de la toxicomanie chez des patients non-psychotiques. Elle est aussi la première à investiguer l'utilité de la quétiapine et des ASG pour le sevrage/dépendance au cannabis chez des patients non-

psychotiques, et ce, nonobstant que notre groupe était formé de poly-toxicomanes. Ici, 16 de nos patients, soit 61.5% présentait en effet un TUS relié au cannabis.

Somme toute, nos résultats vont dans le sens d'une utilité de la quétiapine dans le traitement des TUS (type de SPA non-spécifié) chez des patients non-psychotiques. En plus de la réduction dans l'usage de benzodiazépines, des améliorations significatives ont été notées sur les mesures globales de la sévérité de la toxicomanie, tant pour l'alcool, le cannabis et les stimulants, ainsi que pour les symptômes psychiatriques (dépressifs, positifs et négatifs). Ces résultats militent en faveur de l'hypothèse que l'utilité potentielle de la quétiapine dans le traitement des TUS semble plus être relié à ses vertus générales (anxiolytiques, antidépressive, incidence moindre de SEP et de dysphorie) plutôt qu'à des mécanismes reliés à des SPA spécifiques.

Ces résultats positifs que nous rapportons sur l'utilité potentielle de la quétiapine dans le traitement des TUS doivent quand même être modérés en fonction des effets secondaires que peuvent avoir les ASG comme la quétiapine (155). Comparativement à la population générale, les patients présentant la schizophrénie, des troubles de l'humeur ou une toxicomanie sont plus à risque de décéder de complications médicales (cardiaques et métaboliques) et présentent une espérance de vie amoindrie (2, 199). Les antipsychotiques sont associés dans la littérature à un syndrome métabolique avec des antipsychotiques ayant un profil plus favorable que d'autres quant aux perturbations métaboliques qu'ils induisent (155). En particulier, le traitement avec la quétiapine a été associé dans la littérature à des changements intermédiaires quant au gain pondéral, et ce, comparativement au traitement avec d'autres ASG, avec des résultats mitigés quant aux risques métaboliques de dyslipidémie et de diabète (155). Dans notre groupe de participants, il n'y a pas eu d'effets adverses sévères reliés au traitement avec la quétiapine. Les

principaux effets secondaires rapportés par les patients et tel que nous l'avons déjà mentionné, sont comparables à ceux qui ont été communément rapportés dans la littérature, que ce soit chez une population de toxicomanes avec (1) ou sans (134) comorbidité psychiatrique.

D'autre part, malgré qu'à cette date aucun pattern d'abus de la quétiapine n'ait été documenté dans les études cliniques pharmacologiques depuis 2004 (71), plusieurs études de cas relatives à l'abus de quétiapine ont été rapportées, décrivant des exemples d'abus ou de mésusage par voie orale (200), nasale (201) et intraveineuse (202, 203). Fait important: ces cas rapportés dans la littérature impliquaient principalement des patients avec un historique significatif de toxicomanie, des patients incarcérés et n'ayant pas ou peu accès à d'autres SPA (172). Malgré que la pertinence clinique de ces quelques cas d'abus isolés demeure floue, l'abus de quétiapine représente la majorité des cas d'abus rapportés dans la littérature comparativement aux autres antipsychotiques (204), ce qui peut suggérer que les patients recherchent surtout l'effet sédatif de cette médication. Notons, enfin, que les cas d'abus rapportés l'ont été avec la formulation à libération immédiate (IR) de la quétiapine et non pas avec la libération prolongée (XR). Il a été démontré qu'à dosage égal, la quétiapine à libération immédiate produit un effet subjectif augmenté de sédation comparativement à la quétiapine à libération prolongée, et ce, une heure après l'administration de cette pharmacothérapie (205). Nous tenons quand même à préciser que nous n'avons pas notés d'abus ou de mésusage de quétiapine chez les participants à cette étude.

Malgré ses limites, les résultats de cette étude devraient encourager des évaluations plus rigoureuses de la quétiapine dans le traitement des TUS chez des patients non-psychotiques en phase de sevrage aigu et prolongé des SPA. Une étude à double insu avec groupe témoin, comparant l'utilité de la quétiapine chez deux groupes de poly-toxicomanes recevant la même

intensité de traitement et d'intervention psychosociale, permettrait une meilleure évaluation de l'impact pharmacologique de la quétiapine dans le traitement des TUS. Le recrutement d'un plus grand nombre de participants, permettrait aussi de produire des sous-analyses ayant la puissance statistique requise pour évaluer l'efficacité de la quétiapine sur certaines substances spécifiques, d'autant plus que la recherche semble démontrer une efficacité de la quétiapine surtout dans le traitement des troubles liés à l'utilisation d'alcool. Cependant, la quétiapine pourrait aussi démontrer une utilité dans le traitement des troubles liés à l'utilisation de cannabis, tel que nos résultats semblent le suggérer. De plus, l'évaluation de la toxicomanie devrait inclure une évaluation plus exhaustive des symptômes de sevrage communément retrouvés dans la toxicomanie, tels que l'insomnie et l'anxiété. Finalement, dans les études à venir, les participants devront être questionnés quant à la consommation de tabac, et d'autres stimulants tels que la caféine ou les boissons énergisantes.

## 4. Bibliographie

1. **Monteiro MG. A World Health Organization perspective on alcohol and illicit drug use and health. Eur Addict Res. 2001 Aug;7(3):98-103.**
2. **WHO. Neuroscience of psychoactive substance use and dependence. Geneva: World health Organization; 2004.**
3. **Stahl SM. Psychopharmacologie essentielle. 1 ed. Médecine-Sciences, editor. Paris: Flammarion; 2002.**
4. **NIDA. Drugs, Brains and Behaviour – The Science of Addiction. In: Health NIO, editor. Bethesda, Maryland, USA 2008. p. 1-36.**
5. **Regier DA, Farmer ME, Rae DS, Locke BZ, Keith SJ, Judd LL, et al. Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse. Results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) Study. JAMA. 1990 Nov 21;264(19):2511-8.**
6. **Rush B, Urbanoski K, Bassani D, Castel S, Wild TC, Strike C, et al. Prevalence of co-occurring substance use and other mental disorders in the Canadian population. Can J Psychiatry. 2008 Dec;53(12):800-9.**
7. **Ben Amar M, Léonard L. Les psychotropes, pharmacologie et toxicomanie. Montréal: Les Presses de l'Université de Montréal; 2002.**
8. **American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, (DSM-IV ). 4th ed. Washington, DC1994.**
9. **McLellan AT, Lewis DC, O'Brien CP, Kleber HD. Drug dependence, a chronic medical illness: implications for treatment, insurance, and outcomes evaluation. JAMA. 2000 Oct 4;284(13):1689-95.**
10. **Koob GF, Le Moal M. Drug abuse: hedonic homeostatic dysregulation. Science. 1997 Oct 3;278(5335):52-8.**
11. **Koob GF, Le Moal M. Drug addiction, dysregulation of reward, and allostasis. Neuropsychopharmacology. 2001 Feb;24(2):97-129.**
12. **Koob GF. Neurobiological substrates for the dark side of compulsivity in addiction. Neuropharmacology. 2009;56 Suppl 1:18-31.**
13. **Nevo I, Hamon M. Neurotransmitter and neuromodulatory mechanisms involved in alcohol abuse and alcoholism. Neurochem Int. 1995 Apr;26(4):305-36; discussion 37-42.**
14. **Richman A. Human risk factors in alcohol-related crashes. J Stud Alcohol Suppl. 1985 Jul;10:21-31.**
15. **Setshedi M, Wands JR, Monte SM. Acetaldehyde adducts in alcoholic liver disease. Oxid Med Cell Longev. 2010 May-Jun;3(3):178-85.**

16. Degenhardt L, Hall W, Lynskey M. Alcohol, cannabis and tobacco use among Australians: a comparison of their associations with other drug use and use disorders, affective and anxiety disorders, and psychosis. *Addiction*. 2001 Nov;96(11):1603-14.
17. Kessler RC, Nelson CB, McGonagle KA, Edlund MJ, Frank RG, Leaf PJ. The epidemiology of co-occurring addictive and mental disorders: implications for prevention and service utilization. *Am J Orthopsychiatry*. 1996 Jan;66(1):17-31.
18. Faucher C. [Neuropsychological repercussions of chronic alcoholism.]. *Sante Ment Que*. 1983;8(1):47-55.
19. Cargiulo T. Understanding the health impact of alcohol dependence. *Am J Health Syst Pharm*. 2007 Mar 1;64(5 Suppl 3):S5-11.
20. Sullivan EV, Pfefferbaum A. Neuroimaging of the Wernicke-Korsakoff syndrome. *Alcohol Alcohol*. 2009 Mar-Apr;44(2):155-65.
21. Lee H, Roh S, Kim DJ. Alcohol-induced blackout. *Int J Environ Res Public Health*. 2009 Nov;6(11):2783-92.
22. Fadda F, Rossetti ZL. Chronic ethanol consumption: from neuroadaptation to neurodegeneration. *Prog Neurobiol*. 1998 Nov;56(4):385-431.
23. Lago JA, Kosten TR. Stimulant withdrawal. *Addiction*. 1994 Nov;89(11):1477-81.
24. Iwanami A, Sugiyama A, Kuroki N, Toda S, Kato N, Nakatani Y, et al. Patients with methamphetamine psychosis admitted to a psychiatric hospital in Japan. A preliminary report. *Acta Psychiatr Scand*. 1994 Jun;89(6):428-32.
25. Higuchi M, Suzuki Y, Yatani Y, Kitagawa Y, Nagayasu K, Shirakawa H, et al. Augmentation of serotonin release by sustained exposure to MDMA and methamphetamine in rat organotypic mesencephalic slice cultures containing raphe serotonergic neurons. *J Neurochem*. 2008 Sep;106(6):2410-20.
26. Rowbotham MC, Jones RT, Benowitz NL, Jacob P, 3rd. Trazodone-oral cocaine interactions. *Arch Gen Psychiatry*. 1984 Sep;41(9):895-9.
27. Mahoney JJ, 3rd, Kalechstein AD, De La Garza R, 2nd, Newton TF. Presence and persistence of psychotic symptoms in cocaine- versus methamphetamine-dependent participants. *Am J Addict*. 2008 Mar-Apr;17(2):83-98.
28. Lundqvist T. Imaging cognitive deficits in drug abuse. *Curr Top Behav Neurosci*. 2010;3:247-75.
29. Beatty WW, Katzung VM, Moreland VJ, Nixon SJ. Neuropsychological performance of recently abstinent alcoholics and cocaine abusers. *Drug Alcohol Depend*. 1995 Mar;37(3):247-53.



30. Aron JL, Paulus MP. Location, location: using functional magnetic resonance imaging to pinpoint brain differences relevant to stimulant use. *Addiction*. 2007 Apr;102 Suppl 1:33-43.
31. O'Malley S, Adamse M, Heaton RK, Gawin FH. Neuropsychological impairment in chronic cocaine abusers. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 1992;18(2):131-44.
32. Phillips K, Luk A, Soor GS, Abraham JR, Leong S, Butany J. Cocaine cardiotoxicity: a review of the pathophysiology, pathology, and treatment options. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2009;9(3):177-96.
33. Adlaf EM, Begin P, Sawka E. Enquête sur les toxicomanies au Canada : Une enquête nationale sur la consommation d'alcool et d'autres drogues par les Canadiens : La prévalence de l'usage et les méfaits, rapport détaillé. Ottawa (Ontario)2005.
34. Enquête de surveillance canadienne de la consommation d'alcool et de drogues (ESCCAD). Santé Canada; 2010.
35. Ashton JC, Wright JL, McPartland JM, Tyndall JD. Cannabinoid CB1 and CB2 receptor ligand specificity and the development of CB2-selective agonists. *Curr Med Chem*. 2008;15(14):1428-43.
36. Svizenska I, Dubovy P, Sulcova A. Cannabinoid receptors 1 and 2 (CB1 and CB2), their distribution, ligands and functional involvement in nervous system structures--a short review. *Pharmacol Biochem Behav*. 2008 Oct;90(4):501-11.
37. DeLisi LE. The effect of cannabis on the brain: can it cause brain anomalies that lead to increased risk for schizophrenia? *Curr Opin Psychiatry*. 2008 Mar;21(2):140-50.
38. Laqueille X. [Related, induced and associated psychiatric disorders to cannabis]. *Rev Prat*. 2005 Jan 15;55(1):30-4.
39. Moore TH, Zammit S, Lingford-Hughes A, Barnes TR, Jones PB, Burke M, et al. Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes: a systematic review. *Lancet*. 2007 Jul 28;370(9584):319-28.
40. O'Leary DS, Block RI, Flaum M, Schultz SK, Boles Ponto LL, Watkins GL, et al. Acute marijuana effects on rCBF and cognition: a PET study. *Neuroreport*. 2000 Nov 27;11(17):3835-41.
41. Pope HG, Jr., Gruber AJ, Yurgelun-Todd D. The residual neuropsychological effects of cannabis: the current status of research. *Drug Alcohol Depend*. 1995 Apr;38(1):25-34.
42. Ehrenreich H, Rinn T, Kunert HJ, Moeller MR, Poser W, Schilling L, et al. Specific attentional dysfunction in adults following early start of cannabis use. *Psychopharmacology (Berl)*. 1999 Mar;142(3):295-301.

43. INSERM. Cannabis – Quels effets sur le comportement et la santé ? Paris: Institut national de la santé et de la recherche médicale (Expertise collective)2001.
44. Kranzler HR, Amin H, Modesto-Lowe V, Oncken C. Pharmacologic treatments for drug and alcohol dependence. *Psychiatr Clin North Am.* 1999 Jun;22(2):401-23.
45. American Psychiatric Association. Practice guidelines for the treatment of psychiatric disorders compendium 2000. Washington, DC: Author2000.
46. Haile CN, Kosten TA, Kosten TR. Pharmacogenetic treatments for drug addiction: alcohol and opiates. *Am J Drug Alcohol Abuse.* 2008;34(4):355-81.
47. Johnson BA. Update on neuropharmacological treatments for alcoholism: scientific basis and clinical findings. *Biochem Pharmacol.* 2008 Jan 1;75(1):34-56.
48. Volpicelli JR, Alterman AI, Hayashida M, O'Brien CP. Naltrexone in the treatment of alcohol dependence. *Arch Gen Psychiatry.* 1992 Nov;49(11):876-80.
49. Anton RF, Moak DH, Waid LR, Latham PK, Malcolm RJ, Dias JK. Naltrexone and cognitive behavioral therapy for the treatment of outpatient alcoholics: results of a placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry.* 1999 Nov;156(11):1758-64.
50. Adi Y, Juarez-Garcia A, Wang D, Jowett S, Frew E, Day E, et al. Oral naltrexone as a treatment for relapse prevention in formerly opioid-dependent drug users: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2007 Feb;11(6):iii-iv, 1-85.
51. Anton RF, O'Malley SS, Ciraulo DA, Cisler RA, Couper D, Donovan DM, et al. Combined pharmacotherapies and behavioral interventions for alcohol dependence: the COMBINE study: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2006 May 3;295(17):2003-17.
52. Carper WR, Dorey RC, Beber JH. Inhibitory effect of disulfiram (Antabuse) on alcohol dehydrogenase activity. *Clin Chem.* 1987 Oct;33(10):1906-8.
53. Fuller RK, Branchey L, Brightwell DR, Derman RM, Emrick CD, Iber FL, et al. Disulfiram treatment of alcoholism. A Veterans Administration cooperative study. *JAMA.* 1986 Sep 19;256(11):1449-55.
54. Swift R. Emerging approaches to managing alcohol dependence. *Am J Health Syst Pharm.* 2007 Mar 1;64(5 Suppl 3):S12-22.
55. Kranzler HR. Pharmacotherapy of alcoholism: gaps in knowledge and opportunities for research. *Alcohol Alcohol.* 2000 Nov-Dec;35(6):537-47.
56. Kreek MJ, LaForge KS, Butelman E. Pharmacotherapy of addictions. *Nat Rev Drug Discov.* 2002 Sep;1(9):710-26.
57. Schnoll RA, Lerman C. Current and emerging pharmacotherapies for treating tobacco dependence. *Expert Opin Emerg Drugs.* 2006 Sep;11(3):429-44.

58. Institute of Medicine, Fulco CE, Liverman CT, Earley LE. Development of Medications for the Treatment of Opiate and Cocaine Addictions: Issues for the Government and Private Sector. Washington, DC: National Academy Press; 1995.
59. Brady KT, Verduin ML, Tolliver BK. Treatment of patients comorbid for addiction and other psychiatric disorders. *Curr Psychiatry Rep.* 2007 Oct;9(5):374-80.
60. Heidbreder CA, Hagan JJ. Novel pharmacotherapeutic approaches for the treatment of drug addiction and craving. *Curr Opin Pharmacol.* 2005 Feb;5(1):107-18.
61. Higgins GA, Fletcher PJ. Serotonin and drug reward: focus on 5-HT<sub>2C</sub> receptors. *Eur J Pharmacol.* 2003 Nov 7;480(1-3):151-62.
62. Bailey KP. Pharmacological treatments for substance use disorders. *J Psychosoc Nurs Ment Health Serv.* 2004 Aug;42(8):14-20.
63. Hughes JR, Stead LF, Lancaster T. Antidepressants for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007(1):CD000031.
64. Garbutt JC. The state of pharmacotherapy for the treatment of alcohol dependence. *J Subst Abuse Treat.* 2009 Jan;36(1):S15-23; quiz S4-5.
65. McRae AL, Budney AJ, Brady KT. Treatment of marijuana dependence: a review of the literature. *J Subst Abuse Treat.* 2003 Jun;24(4):369-76.
66. Torrens M, Fonseca F, Mateu G, Farre M. Efficacy of antidepressants in substance use disorders with and without comorbid depression. A systematic review and meta-analysis. *Drug Alcohol Depend.* 2005 Apr 4;78(1):1-22.
67. Holbrook AM, Crowther R, Lotter A, Cheng C, King D. Meta-analysis of benzodiazepine use in the treatment of acute alcohol withdrawal. *CMAJ.* 1999 Mar 9;160(5):649-55.
68. Oulis P, Konstantakopoulos G. Pregabalin in the treatment of alcohol and benzodiazepines dependence. *CNS Neurosci Ther.* 2010 Spring;16(1):45-50.
69. Saitz R, Mayo-Smith MF, Roberts MS, Redmond HA, Bernard DR, Calkins DR. Individualized treatment for alcohol withdrawal. A randomized double-blind controlled trial. *JAMA.* 1994 Aug 17;272(7):519-23.
70. Ciraulo DA, Sands BF, Shader RI. Critical review of liability for benzodiazepine abuse among alcoholics. *Am J Psychiatry.* 1988 Dec;145(12):1501-6.
71. Lopez-Munoz F, Alamo C, Cuenca E, Shen WW, Clervoy P, Rubio G. History of the discovery and clinical introduction of chlorpromazine. *Ann Clin Psychiatry.* 2005 Jul-Sep;17(3):113-35.

72. Shen WW. A history of antipsychotic drug development. *Compr Psychiatry*. 1999 Nov-Dec;40(6):407-14.
73. Seeman P. Targeting the dopamine D2 receptor in schizophrenia. *Expert Opin Ther Targets*. 2006 Aug;10(4):515-31.
74. Seeman P. Atypical antipsychotics: mechanism of action. *Can J Psychiatry*. 2002 Feb;47(1):27-38.
75. Guillin O, Abi-Dargham A, Laruelle M. Neurobiology of dopamine in schizophrenia. *Int Rev Neurobiol*. 2007;78:1-39.
76. Lisman JE, Coyle JT, Green RW, Javitt DC, Benes FM, Heckers S, et al. Circuit-based framework for understanding neurotransmitter and risk gene interactions in schizophrenia. *Trends Neurosci*. 2008 May;31(5):234-42.
77. Paz RD, Tardito S, Atzori M, Tseng KY. Glutamatergic dysfunction in schizophrenia: from basic neuroscience to clinical psychopharmacology. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2008 Nov;18(11):773-86.
78. Serretti A, De Ronchi D, Lorenzi C, Berardi D. New antipsychotics and schizophrenia: a review on efficacy and side effects. *Curr Med Chem*. 2004 Feb;11(3):343-58.
79. Lieberman JA. Dopamine partial agonists: a new class of antipsychotic. *CNS Drugs*. 2004;18(4):251-67.
80. Kane JM, Correll CU. Past and present progress in the pharmacologic treatment of schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 2010 Sep;71(9):1115-24.
81. Moore TA, Buchanan RW, Buckley PF, Chiles JA, Conley RR, Crismon ML, et al. The Texas Medication Algorithm Project antipsychotic algorithm for schizophrenia: 2006 update. *J Clin Psychiatry*. 2007 Nov;68(11):1751-62.
82. Meltzer HY, Matsubara S, Lee JC. Classification of typical and atypical antipsychotic drugs on the basis of dopamine D-1, D-2 and serotonin2 pKi values. *J Pharmacol Exp Ther*. 1989 Oct;251(1):238-46.
83. Leucht S, Pitschel-Walz G, Abraham D, Kissling W. Efficacy and extrapyramidal side-effects of the new antipsychotics olanzapine, quetiapine, risperidone, and sertindole compared to conventional antipsychotics and placebo. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Schizophr Res*. 1999 Jan 4;35(1):51-68.
84. Conley RR, Mahmoud R. A randomized double-blind study of risperidone and olanzapine in the treatment of schizophrenia or schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry*. 2001 May;158(5):765-74.

85. Meltzer HY. What's atypical about atypical antipsychotic drugs? *Curr Opin Pharmacol.* 2004 Feb;4(1):53-7.
86. de Haan L, Lavalaye J, van Bruggen M, van Nimwegen L, Booij J, van Amelsvoort T, et al. Subjective experience and dopamine D2 receptor occupancy in patients treated with antipsychotics: clinical implications. *Can J Psychiatry.* 2004 May;49(5):290-6.
87. Kapur S, Seeman P. Does fast dissociation from the dopamine d(2) receptor explain the action of atypical antipsychotics?: A new hypothesis. *Am J Psychiatry.* 2001 Mar;158(3):360-9.
88. Kapur S, Remington G, Zipursky RB, Wilson AA, Houle S. The D2 dopamine receptor occupancy of risperidone and its relationship to extrapyramidal symptoms: a PET study. *Life Sci.* 1995;57(10):PL103-7.
89. Leucht S, Engel RR, Bauml J, Davis JM. Is the superior efficacy of new generation antipsychotics an artifact of LOCF? *Schizophr Bull.* 2007 Jan;33(1):183-91.
90. Leucht S, Kissling W, Davis JM. Second-generation antipsychotics for schizophrenia: can we resolve the conflict? *Psychol Med.* 2009 Oct;39(10):1591-602.
91. Caton CL, Drake RE, Hasin DS, Dominguez B, Shrout PE, Samet S, et al. Differences between early-phase primary psychotic disorders with concurrent substance use and substance-induced psychoses. *Arch Gen Psychiatry.* 2005 Feb;62(2):137-45.
92. Wise RA. Drug-activation of brain reward pathways. *Drug Alcohol Depend.* 1998 Jun-Jul;51(1-2):13-22.
93. Hyttel J, Larsen JJ, Christensen AV, Arnt J. Receptor-binding profiles of neuroleptics. *Psychopharmacology Suppl.* 1985;2:9-18.
94. Roth BL, Sheffler DJ, Kroeze WK. Magic shotguns versus magic bullets: selectively non-selective drugs for mood disorders and schizophrenia. *Nat Rev Drug Discov.* 2004 Apr;3(4):353-9.
95. Feltenstein MW, Altar CA, See RE. Aripiprazole blocks reinstatement of cocaine seeking in an animal model of relapse. *Biol Psychiatry.* 2007 Mar 1;61(5):582-90.
96. Gal K, Gyertyan I. Dopamine D3 as well as D2 receptor ligands attenuate the cue-induced cocaine-seeking in a relapse model in rats. *Drug Alcohol Depend.* 2006 Jan 4;81(1):63-70.
97. Stewart J. Pathways to relapse: the neurobiology of drug- and stress-induced relapse to drug-taking. *J Psychiatry Neurosci.* 2000 Mar;25(2):125-36.
98. Barrett RJ, White DK. Reward system depression following chronic amphetamine: antagonism by haloperidol. *Pharmacol Biochem Behav.* 1980 Oct;13(4):555-9.

99. Xi ZX, Yang Z, Li SJ, Li X, Dillon C, Peng XQ, et al. Levo-tetrahydropalmatine inhibits cocaine's rewarding effects: experiments with self-administration and brain-stimulation reward in rats. *Neuropharmacology*. 2007 Nov;53(6):771-82.
100. Winsauer PJ, Moerschbaecher JM, Roussel AM. Differential antagonism of cocaine self-administration and cocaine-induced disruptions of learning by haloperidol in rhesus monkeys. *J Exp Anal Behav*. 2008 Mar;89(2):225-46.
101. Walker BM, Ettenberg A. Intracerebroventricular ethanol-induced conditioned place preferences are prevented by fluphenazine infusions into the nucleus accumbens of rats. *Behav Neurosci*. 2007 Apr;121(2):401-10.
102. Hoffman D, Donovan H. Effects of typical, atypical, and novel antipsychotic drugs on amphetamine-induced place conditioning in rats. *Drug Dev Res*. 1995;36:193-8.
103. Drake RE, Xie H, McHugo GJ, Green AI. The effects of clozapine on alcohol and drug use disorders among patients with schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2000;26(2):441-9.
104. Swanson J, Van Dorn RA, Swartz MS. Effectiveness of atypical antipsychotics for substance use in schizophrenia patients. *Schizophr Res*. 2007 Aug;94(1-3):114-8.
105. Brunette MF, Drake RE, Xie H, McHugo GJ, Green AI. Clozapine use and relapses of substance use disorder among patients with co-occurring schizophrenia and substance use disorders. *Schizophr Bull*. 2006 Oct;32(4):637-43.
106. Rubio G, Martinez I, Ponce G, Jimenez-Arriero MA, Lopez-Munoz F, Alamo C. Long-acting injectable risperidone compared with zuclopenthixol in the treatment of schizophrenia with substance abuse comorbidity. *Can J Psychiatry*. 2006 Jul;51(8):531-9.
107. BRUNETTE, #160, F. M, O'KEEFE, Christopher, ZIMMET, et al. Clozapine, Olanzapine, or Typical Antipsychotics for Alcohol Use Disorder in Patients With Schizophrenia. Binghamton, NY, ETATS-UNIS: Haworth Press; 2008.
108. van Nimwegen LJ, de Haan L, van Beveren NJ, van der Helm M, van den Brink W, Linszen D. Effect of olanzapine and risperidone on subjective well-being and craving for cannabis in patients with schizophrenia or related disorders: a double-blind randomized controlled trial. *Can J Psychiatry*. 2008 Jun;53(6):400-5.
109. Akerele E, Levin FR. Comparison of olanzapine to risperidone in substance-abusing individuals with schizophrenia. *Am J Addict*. 2007 Jul-Aug;16(4):260-8.
110. Brown ES, Garza M, Carmody TJ. A randomized, double-blind, placebo-controlled add-on trial of quetiapine in outpatients with bipolar disorder and alcohol use disorders. *J Clin Psychiatry*. 2008 May;69(5):701-5.
111. Brown ES GB, Gu P. . A pilot study of quetiapine in patients with bipolar disorder and cocaine dependence. *J Dual Diagn* 2010;6:16-24.

112. Gerra G, Di Petta G, D'Amore A, Iannotta P, Bardicchia F, Falorni F, et al. Combination of olanzapine with opioid-agonists in the treatment of heroin-addicted patients affected by comorbid schizophrenia spectrum disorders. *Clin Neuropharmacol.* 2007 May-Jun;30(3):127-35.
113. Brown ES, Nejtek VA, Perantie DC, Rajan Thomas N, Rush AJ. Cocaine and amphetamine use in patients with psychiatric illness: a randomized trial of typical antipsychotic continuation or discontinuation. *J Clin Psychopharmacol.* 2003 Aug;23(4):384-8.
114. Nejtek VA, Avila M, Chen LA, Zielinski T, Djokovic M, Podawiltz A, et al. Do atypical antipsychotics effectively treat co-occurring bipolar disorder and stimulant dependence? A randomized, double-blind trial. *J Clin Psychiatry.* 2008 Aug;69(8):1257-66.
115. Smelson DA, Losonczy MF, Davis CW, Kaune M, Williams J, Ziedonis D. Risperidone decreases craving and relapses in individuals with schizophrenia and cocaine dependence. *Can J Psychiatry.* 2002 Sep;47(7):671-5.
116. Sayers SL, Campbell EC, Kondrich J, Mann SC, Cornish J, O'Brien C, et al. Cocaine abuse in schizophrenic patients treated with olanzapine versus haloperidol. *J Nerv Ment Dis.* 2005 Jun;193(6):379-86.
117. Smelson DA, Ziedonis D, Williams J, Losonczy MF, Steinberg ML, Kaune M. The efficacy of olanzapine for decreasing cue-elicited craving in individuals with schizophrenia and cocaine dependence: a preliminary report. *J Clin Psychopharmacol.* 2006 Feb;26(1):9-12.
118. Amato L, Minozzi S, Pani PP, Davoli M. Antipsychotic medications for cocaine dependence. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007(3):CD006306.
119. Grabowski J, Rhoades H, Silverman P, Schmitz JM, Stotts A, Creson D, et al. Risperidone for the treatment of cocaine dependence: randomized, double-blind trial. *J Clin Psychopharmacol.* 2000 Jun;20(3):305-10.
120. Kampman KM, Pettinati H, Lynch KG, Sparkman T, O'Brien CP. A pilot trial of olanzapine for the treatment of cocaine dependence. *Drug Alcohol Depend.* 2003 Jun 5;70(3):265-73.
121. Tiihonen J, Kuoppasalmi K, Fohr J, Tuomola P, Kuikanmaki O, Vorma H, et al. A comparison of aripiprazole, methylphenidate, and placebo for amphetamine dependence. *Am J Psychiatry.* 2007 Jan;164(1):160-2.
122. Gawin FH, Allen D, Humblestone B. Outpatient treatment of 'crack' cocaine smoking with flupenthixol decanoate. A preliminary report. *Arch Gen Psychiatry.* 1989 Apr;46(4):322-5.
123. Gawin FH, Khalsa-Denison ME, Jatlow P. Flupenthixol-induced aversion to crack cocaine. *N Engl J Med.* 1996 May 16;334(20):1340-1.

124. Evans SM, Walsh SL, Levin FR, Foltin RW, Fischman MW, Bigelow GE. Effect of flupenthixol on subjective and cardiovascular responses to intravenous cocaine in humans. *Drug Alcohol Depend.* 2001 Nov 1;64(3):271-83.
125. Martinotti G, Di Nicola M, Di Giannantonio M, Janiri L. Aripiprazole in the treatment of patients with alcohol dependence: a double-blind, comparison trial vs. naltrexone. *J Psychopharmacol.* 2009 Mar;23(2):123-9.
126. Anton RF, Kranzler H, Breder C, Marcus RN, Carson WH, Han J. A randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of aripiprazole for the treatment of alcohol dependence. *J Clin Psychopharmacol.* 2008 Feb;28(1):5-12.
127. Babor TF, Hofmann M, DelBoca FK, Hesselbrock V, Meyer RE, Dolinsky ZS, et al. Types of alcoholics, I. Evidence for an empirically derived typology based on indicators of vulnerability and severity. *Arch Gen Psychiatry.* 1992 Aug;49(8):599-608.
128. Marra D, Warot D, Berlin I, Hispard E, Notides C, Tilikete S, et al. Amisulpride does not prevent relapse in primary alcohol dependence: results of a pilot randomized, placebo-controlled trial. *Alcohol Clin Exp Res.* 2002 Oct;26(10):1545-52.
129. Shaw GK, Majumdar SK, Waller S, MacGarvie J, Dunn G. Tiapride in the long-term management of alcoholics of anxious or depressive temperament. *Br J Psychiatry.* 1987 Feb;150:164-8.
130. Bender S, Scherbaum N, Soyka M, Ruther E, Mann K, Gastpar M. The efficacy of the dopamine D2/D3 antagonist tiapride in maintaining abstinence: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in 299 alcohol-dependent patients. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2007 Oct;10(5):653-60.
131. Wiesbeck GA, Weijers HG, Lesch OM, Glaser T, Toennes PJ, Boening J. Flupenthixol decanoate and relapse prevention in alcoholics: results from a placebo-controlled study. *Alcohol Alcohol.* 2001 Jul-Aug;36(4):329-34.
132. Guardia J, Segura L, Gonzalvo B, Iglesias L, Roncero C, Cardus M, et al. A double-blind, placebo-controlled study of olanzapine in the treatment of alcohol-dependence disorder. *Alcohol Clin Exp Res.* 2004 May;28(5):736-45.
133. Hutchison KE, Ray L, Sandman E, Rutter MC, Peters A, Davidson D, et al. The effect of olanzapine on craving and alcohol consumption. *Neuropsychopharmacology.* 2006 Jun;31(6):1310-7.
134. Kampman KM, Pettinati HM, Lynch KG, Whittingham T, Macfadden W, Dackis C, et al. A double-blind, placebo-controlled pilot trial of quetiapine for the treatment of Type A and Type B alcoholism. *J Clin Psychopharmacol.* 2007 Aug;27(4):344-51.
135. Bottlender M, Preuss UW, Soyka M. Association of personality disorders with Type A and Type B alcoholics. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2006 Feb;256(1):55-61.



136. Tohen M, Vieta E. Antipsychotic agents in the treatment of bipolar mania. *Bipolar Disord.* 2009 Jun;11 Suppl 2:45-54.
137. Green AI, Noordsy DL, Brunette MF, O'Keefe C. Substance abuse and schizophrenia: pharmacotherapeutic intervention. *J Subst Abuse Treat.* 2008 Jan;34(1):61-71.
138. Zhornitsky S, Rizkallah E, Pampoulova T, Chiasson JP, Stip E, Rompre PP, et al. Antipsychotic agents for the treatment of substance use disorders in patients with and without comorbid psychosis. *J Clin Psychopharmacol.* 2010 Aug;30(4):417-24.
139. Sofuoglu M, Sewell RA. Norepinephrine and stimulant addiction. *Addict Biol.* 2009 Apr;14(2):119-29.
140. Ciccocioppo R. The role of serotonin in craving: from basic research to human studies. *Alcohol Alcohol.* 1999 Mar-Apr;34(2):244-53.
141. Monnelly EP, Ciraulo DA, Knapp C, LoCastro J, Sepulveda I. Quetiapine for treatment of alcohol dependence. *J Clin Psychopharmacol.* 2004 Oct;24(5):532-5.
142. Sattar SP, Bhatia SC, Petty F. Potential benefits of quetiapine in the treatment of substance dependence disorders. *J Psychiatry Neurosci.* 2004 Nov;29(6):452-7.
143. Green B. Focus on quetiapine. *Curr Med Res Opin.* 1999;15(3):145-51.
144. Thase ME, Macfadden W, Weisler RH, Chang W, Paulsson B, Khan A, et al. Efficacy of quetiapine monotherapy in bipolar I and II depression: a double-blind, placebo-controlled study (the BOLDER II study). *J Clin Psychopharmacol.* 2006 Dec;26(6):600-9.
145. Fountoulakis KN, Vieta E. Treatment of bipolar disorder: a systematic review of available data and clinical perspectives. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2008 Nov;11(7):999-1029.
146. McIntyre RS, Muzina DJ, Adams A, Lourenco MT, Law CW, Soczynska JK, et al. Quetiapine XR efficacy and tolerability as monotherapy and as adjunctive treatment to conventional antidepressants in the acute and maintenance treatment of major depressive disorder: a review of registration trials. *Expert Opin Pharmacother.* 2009 Dec;10(18):3061-75.
147. Rowe DL. Off-label prescription of quetiapine in psychiatric disorders. *Expert Rev Neurother.* 2007 Jul;7(7):841-52.
148. Depping AM, Komossa K, Kissling W, Leucht S. Second-generation antipsychotics for anxiety disorders. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;12:CD008120.
149. Woodward ND, Purdon SE, Meltzer HY, Zald DH. A meta-analysis of neuropsychological change to clozapine, olanzapine, quetiapine, and risperidone in schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2005 Sep;8(3):457-72.

150. Cheer SM, Wagstaff AJ. Quetiapine. A review of its use in the management of schizophrenia. *CNS Drugs*. 2004;18(3):173-99.
151. Miller DD, Caroff SN, Davis SM, Rosenheck RA, McEvoy JP, Saltz BL, et al. Extrapyramidal side-effects of antipsychotics in a randomised trial. *Br J Psychiatry*. 2008 Oct;193(4):279-88.
152. Copolov DL, Link CG, Kowalczyk B. A multicentre, double-blind, randomized comparison of quetiapine (ICI 204,636, 'Seroquel') and haloperidol in schizophrenia. *Psychol Med*. 2000 Jan;30(1):95-105.
153. Peuskens J, Link CG. A comparison of quetiapine and chlorpromazine in the treatment of schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand*. 1997 Oct;96(4):265-73.
154. Keller R, Mongini F. Switch to quetiapine in antipsychotic agent-related hyperprolactinemia. *Neurol Sci*. 2002 Dec;23(5):233-5.
155. Newcomer JW. Metabolic considerations in the use of antipsychotic medications: a review of recent evidence. *J Clin Psychiatry*. 2007;68 Suppl 1:20-7.
156. Newcomer JW, Haupt DW. The metabolic effects of antipsychotic medications. *Can J Psychiatry*. 2006 Jul;51(8):480-91.
157. Simon V, van Winkel R, De Hert M. Are weight gain and metabolic side effects of atypical antipsychotics dose dependent? A literature review. *J Clin Psychiatry*. 2009 Jul;70(7):1041-50.
158. Horacek J, Bubenikova-Valesova V, Kopecek M, Palenicek T, Dockery C, Mohr P, et al. Mechanism of action of atypical antipsychotic drugs and the neurobiology of schizophrenia. *CNS Drugs*. 2006;20(5):389-409.
159. Meltzer HY, Li Z, Kaneda Y, Ichikawa J. Serotonin receptors: their key role in drugs to treat schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2003 Oct;27(7):1159-72.
160. Potvin S, Stip E, Roy JY. Clozapine, quetiapine and olanzapine among addicted schizophrenic patients: towards testable hypotheses. *Int Clin Psychopharmacol*. 2003 May;18(3):121-32.
161. Goldstein RZ, Volkow ND. Drug addiction and its underlying neurobiological basis: neuroimaging evidence for the involvement of the frontal cortex. *Am J Psychiatry*. 2002 Oct;159(10):1642-52.
162. Hommer DW. Functional imaging of craving. *Alcohol Res Health*. 1999;23(3):187-96.

163. Volkow ND, Fowler JS, Wang GJ. Role of dopamine in drug reinforcement and addiction in humans: results from imaging studies. *Behav Pharmacol.* 2002 Sep;13(5-6):355-66.
164. West R, Gossop M. Overview: a comparison of withdrawal symptoms from different drug classes. *Addiction.* 1994 Nov;89(11):1483-9.
165. Davidson JR, Feltner DE, Dugar A. Management of generalized anxiety disorder in primary care: identifying the challenges and unmet needs. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry.* 2010;12(2).
166. Baune BT. New developments in the management of major depressive disorder and generalized anxiety disorder: role of quetiapine. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2008 Dec;4(6):1181-91.
167. Cruz N, Sanchez-Moreno J, Torres F, Goikolea JM, Valenti M, Vieta E. Efficacy of modern antipsychotics in placebo-controlled trials in bipolar depression: a meta-analysis. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2010 Feb;13(1):5-14.
168. Lindberg N, Tani P, Takala P, Sailas E, Putkonen H, Eronen M, et al. Increased deep sleep in a medication-free, detoxified female offender with schizophrenia, alcoholism and a history of attempted homicide: effect of concomitant administration of quetiapine and citalopram. *Crim Behav Ment Health.* 2006;16(1):60-6.
169. Croissant B, Klein O, Gehrlein L, Kniest A, Hermann D, Diehl A, et al. Quetiapine in relapse prevention in alcoholics suffering from craving and affective symptoms: a case series. *Eur Psychiatry.* 2006 Dec;21(8):570-3.
170. Potvin S, Stip E, Lipp O, Elie R, Mancini-Marie A, Demers MF, et al. Quetiapine in patients with comorbid schizophrenia-spectrum and substance use disorders: an open-label trial. *Curr Med Res Opin.* 2006 Jul;22(7):1277-85.
171. Brown ES, Gabrielson, Barry and Gu, Phillip. A Pilot Study of Quetiapine in Patients With Bipolar Disorder and Cocaine Dependence. *Journal of Dual Diagnosis.* 2010;6(1):16-24.
172. Hanley MJ, Kenna GA. Quetiapine: treatment for substance abuse and drug of abuse. *Am J Health Syst Pharm.* 2008 Apr 1;65(7):611-8.
173. Pinkofsky HB, Hahn AM, Campbell FA, Rueda J, Daley DC, Douaihy AB. Reduction of opioid-withdrawal symptoms with quetiapine. *J Clin Psychiatry.* 2005 Oct;66(10):1285-8.
174. Kennedy A, Wood AE, Saxon AJ, Malte C, Harvey M, Jurik J, et al. Quetiapine for the treatment of cocaine dependence: an open-label trial. *J Clin Psychopharmacol.* 2008 Apr;28(2):221-4.

175. **Gouvernement du Québec. Unis dans l'action : plan d'action interministériel en toxicomanie. Québec Gouvernement du Québec 2006. p. 80.**
176. **Substance Abuse and Mental Health Services Administration (SAMHSA). Polydrug admission: 20022005.**
177. **Kenna GA, Nielsen DM, Mello P, Schiesl A, Swift RM. Pharmacotherapy of dual substance abuse and dependence. CNS Drugs. 2007;21(3):213-37.**
178. **Potvin S, Blanchet P, Stip E. Substance abuse is associated with increased extrapyramidal symptoms in schizophrenia: a meta-analysis. Schizophr Res. 2009 Sep;113(2-3):181-8.**
179. **Kessler RM, Ansari MS, Riccardi P, Li R, Jayathilake K, Dawant B, et al. Occupancy of striatal and extrastriatal dopamine D2 receptors by clozapine and quetiapine. Neuropsychopharmacology. 2006 Sep;31(9):1991-2001.**
180. **Mamo DC, Uchida H, Vitcu I, Barsoum P, Gendron A, Goldstein J, et al. Quetiapine extended-release versus immediate-release formulation: a positron emission tomography study. J Clin Psychiatry. 2008 Jan;69(1):81-6.**
181. **Ray LA, Chin PF, Heydari A, Miotto K. A human laboratory study of the effects of quetiapine on subjective intoxication and alcohol craving. Psychopharmacology (Berl). 2011 Apr 13.**
182. **Stritzke WG, Patrick CJ, Lang AR. Alcohol and human emotion: a multidimensional analysis incorporating startle-probe methodology. J Abnorm Psychol. 1995 Feb;104(1):114-22.**
183. **Mauri MC, Volonteri LS, Fiorentini A, Pirola R, Bareggi SR. Two weeks' quetiapine treatment for schizophrenia, drug-induced psychosis and borderline personality disorder: a naturalistic study with drug plasma levels. Expert Opin Pharmacother. 2007 Oct;8(14):2207-13.**
184. **Depping AM, Komossa K, Kissling W, Leucht S. Second-generation antipsychotics for anxiety disorders. Cochrane Database Syst Rev. 2010(12):CD008120.**
185. **Kouri EM, Pope HG, Jr. Abstinence symptoms during withdrawal from chronic marijuana use. Exp Clin Psychopharmacol. 2000 Nov;8(4):483-92.**
186. **Miller NS. Pharmacotherapy in alcoholism. J Addict Dis. 1995;14(1):23-46.**
187. **Posternak MA, Mueller TI. Assessing the risks and benefits of benzodiazepines for anxiety disorders in patients with a history of substance abuse or dependence. Am J Addict. 2001 Winter;10(1):48-68.**
188. **Rizkallah E, Stip E, Zhornitsky S, Pampoulova T, Gendron A, Rompre PP, et al. Clinical evolution of substance use disorder patients during treatment with quetiapine: a**

12-week, open-label, naturalistic trial. *Expert Opin Pharmacother*. 2010 Dec;11(18):2947-51.

189. Pezze MA, Dalley JW, Robbins TW. Differential roles of dopamine D1 and D2 receptors in the nucleus accumbens in attentional performance on the five-choice serial reaction time task. *Neuropsychopharmacology*. 2007 Feb;32(2):273-83.

190. Besson M, Belin D, McNamara R, Theobald DE, Castel A, Beckett VL, et al. Dissociable control of impulsivity in rats by dopamine d2/3 receptors in the core and shell subregions of the nucleus accumbens. *Neuropsychopharmacology*. 2010 Jan;35(2):560-9.

191. Crews FT, Nixon K. Mechanisms of neurodegeneration and regeneration in alcoholism. *Alcohol Alcohol*. 2009 Mar-Apr;44(2):115-27.

192. Atasoy N, Erdogan A, Yalug I, Ozturk U, Konuk N, Atik L, et al. A review of liver function tests during treatment with atypical antipsychotic drugs: a chart review study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2007 Aug 15;31(6):1255-60.

193. Zhornitsky S. SE, Desfosses J., Pampoulova T., Rizkallah E., Rompre P., Bentaleb LA., Lipp O., Chiasson J., Gendron A. and Potvin S. . Evolution of substance use, neurological and psychiatric symptoms in schizophrenia and substance use disorder patients: a 12-week, pilot, case-control trial with quetiapine. *Front Psychiatry*. 2011;2(22):1-7.

194. Budney AJ, Moore BA, Vandrey RG, Hughes JR. The time course and significance of cannabis withdrawal. *J Abnorm Psychol*. 2003 Aug;112(3):393-402.

195. ASAM. ASAM patient placement criteria. second edition-revised ed: Chevy Chase : American Society in Addiction Medicine; 2001.

196. Addington D, Addington J, Schissel B. A depression rating scale for schizophrenics. *Schizophr Res*. 1990 Jul-Aug;3(4):247-51.

197. Mahfoud Y, Talih F, Streem D, Budur K. Sleep disorders in substance abusers: how common are they? *Psychiatry (Edgmont)*. 2009 Sep;6(9):38-42.

198. Gillin JC. Are sleep disturbances risk factors for anxiety, depressive and addictive disorders? *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 1998;393:39-43.

199. Harris EC, Barraclough B. Excess mortality of mental disorder. *Br J Psychiatry*. 1998 Jul;173:11-53.

200. Reeves RR, Brister JC. Additional evidence of the abuse potential of quetiapine. *South Med J*. 2007 Aug;100(8):834-6.

201. Pierre JM, Shnayder I, Wirshing DA, Wirshing WC. Intranasal quetiapine abuse. *Am J Psychiatry*. 2004 Sep;161(9):1718.

202. Hussain MZ, Waheed W, Hussain S. Intravenous quetiapine abuse. *Am J Psychiatry*. 2005 Sep;162(9):1755-6.
203. Waters BM, Joshi KG. Intravenous quetiapine-cocaine use ("Q-ball"). *Am J Psychiatry*. 2007 Jan;164(1):173-4.
204. Ray LA, Heydari A, Zorick T. Quetiapine for the treatment of alcoholism: scientific rationale and review of the literature. *Drug Alcohol Rev*. 2010 Sep;29(5):568-75.
205. Keltner NL, Vance DE. Biological perspectives incarcerated care and quetiapine abuse. *Perspect Psychiatr Care*. 2008 Jul;44(3):202-6.
206. Sahakian BJ, Owen, A.M.,. Computerized assessment in neuropsychiatry using CANTAB: Discussion paper. *Journal of the Royal Society of Medicine*. 1992;85(7):399-402.
207. Stip E, Caron J, Renaud S, Pampoulova T, Lecomte Y. Exploring cognitive complaints in schizophrenia: the subjective scale to investigate cognition in schizophrenia. *Compr Psychiatry*. 2003 Jul-Aug;44(4):331-40.

#### **Annexe I : Cognitions et corrélations**

**N.B :** Cette section concernant les cognitions et les corrélations a été omise de l'article publié dans *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, afin de répondre aux exigences de l'éditeur de cette revue.

#### Méthodologie (Cognitions) :

Les cognitions furent évaluées par une série de tâches informatisées utilisant des écrans de couleurs tactiles tirées de la batterie automatisée de tests neuropsychologiques de Cambridge (CANTAB) (206). Les patients devaient compléter trois tâches : d'abord la «*motor screening test*» (MOT) une épreuve d'évaluation de la motricité et de la vitesse psychomotrice. Ensuite la «*paired associates learning*» (PAL), qui évalue la mémoire visuo-spatiale explicite et enfin la «*spatial working memory*» (SWM) qui évalue la mémoire de travail spatiale. Pour ce qui est de l'épreuve PAL, la performance des patients fut évaluée en utilisant deux mesures : le nombre total d'erreurs

(Total Errors), le nombre total d'essais (Total Trials, maximum 10 par étapes). En regard de la SWM, les variables suivantes furent évaluées : le nombre total d'erreurs (Total errors) et la stratégie pour l'accomplissement de la tâche (Strategy).

De plus, les plaintes cognitives des patients furent évaluées à travers une échelle de 21 items de type Likert, la Subjective Scale To Investigate Cognition in Schizophrenia (SSTICS), qui questionne essentiellement sur le fonctionnement de quatre sphères cognitives : l'attention, les fonctions exécutives, les praxies et la mémoire (207).

**Table 3: Cognition at baseline and endpoint**

<b>Variable</b>	<b>Baseline</b>	<b>Endpoint</b>	<b>Satistical analysis</b>
MOT (n=24)	1019 (194.2)	880.2 (215.5)	F=13.6; p=0.001
PAL errors (n=24)	18.4 (14)	9.9 (9.7)	F=18.3; p=0.000
PAL trials (n=24)	13.8 (3)	11.5 (3)	F=14.6; p=0.001
SWM errors (n=24)	30.7 (23.7)	22.4 (21.1)	F=5.3; p=0.03
SWM strategy (n=24)	31.6 (5.5)	29.3 (6)	F=5.3; p=0.031
SSTICS (n=24)	24.3 (12.7)	19.2 (13.2)	F=3.8; p=0.07

MOT = motor screening, PAL = paired associates learning, SWM = spatial working memory,

SSTICS = Subjective Scale to Investigate Cognition in Schizophrenia.



## **Résultats:**

### Cognitions:

Une amélioration globale des performances cognitives a été notée entre le début et la fin de l'étude. Au MOT, les patients ont montré une amélioration au niveau de la vitesse psychomotrice ( $p<0.01$ ). Au PAL, moins d'erreurs ont été notées chez les patients ( $p<0.01$ ) et l'accomplissement de la tâche a nécessité moins d'essais ( $p<0.01$ ). À la SWM les patients eurent moins d'erreurs totales ( $p<0.05$ ) et leur stratégie dans l'accomplissement de la tâche s'est améliorée ( $p<0.05$ ). Cependant, malgré une amélioration significative au niveau des mesures objectives de la cognition, les changements au niveau des plaintes subjectives telles que mesurées par le SSTICS n'étaient pas significatifs entre le début et la fin de l'étude (Table 3).

### Corrélations :

Une corrélation positive significative fut notée entre la diminution de la sévérité de la toxicomanie (échelle adaptée du DSM-IV) et la diminution des symptômes négatifs ( $r=0.402$ ;  $p=0.05$ ) et dépressifs ( $r=0.649$ ;  $p=0.001$ ). De plus, les améliorations des symptômes positifs au PANSS étaient positivement corrélées avec les diminutions notées à l'AUS ( $r=0.414$ ;  $p=0.044$ ) et au DUS ( $r=0.409$ ;  $p=0.042$ ). Enfin, une corrélation positive significative fut observée entre la réduction à l'AUS et le nombre total d'erreurs au SWM ( $r=0.466$  ;  $p=0.022$ ).

**Annexe II : Article publié dans Journal of Clinical Psychopharmacology**

**Antipsychotic agents for the treatment of substance use disorders in patients with and without comorbid psychosis.**

J Clin Psychopharmacol. 2010 Aug; 30(4):417-24.

Simon Zhornitsky PhD c<sup>1</sup>; Élie Rizkallah, MSc c<sup>1,2</sup>; Tania Pampoulova, MD, MSc<sup>1,2</sup>; Jean-Pierre Chiasson, MD<sup>2</sup>; Emmanuel Stip, MD, MSc<sup>1</sup>; Pierre-Paul Rompré, PhD<sup>1</sup>; Stéphane Potvin, PhD<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> Fernand-Seguin Research Center, Department of psychiatry, Faculty of medicine, University of Montreal; Montreal, Canada

<sup>2</sup> Clinique du Nouveau-Départ; Montreal, Canada

**Corresponding author**

Stéphane Potvin, PhD; Centre de recherche Fernand-Seguin.

**Abstract**

Substance dependence has serious negative consequences upon society such as increased health care costs, loss of productivity and rising crime rates. While there is some preliminary evidence that atypical antipsychotics may be effective in treating substance dependence, results have been mixed, with some studies demonstrating positive, and others negative or no effect. The present study was aimed at determining whether this disparity originates from the fact that reviewers discussed separately trials in patients with (DD) and without (SD) co-morbid psychosis. Using electronic databases we screened relevant literature leaving only studies which employed a randomized, double-blind, placebo-controlled or case-control design that had a duration of four weeks or longer. A total of 43 studies were identified; of these, 23 fell into the category of DD and 20 fell into the category of SD. DD studies suggest that atypical antipsychotics – especially clozapine – may decrease substance use in individuals with alcohol, and drug use disorders (mostly cannabis). SD studies suggest that atypical antipsychotics may be beneficial for the treatment of alcohol dependence – at least in some subpopulations of alcoholics. They also suggest that these agents are not effective at treating stimulant dependence and may aggravate the condition in some cases.

**Key words:** dual diagnosis, substance dependence, antipsychotic, schizophrenia, alcohol, stimulants, cannabis

## Introduction

Abuse of psychoactive substances (PAS) such as stimulants, depressants and hallucinogens is currently one of the leading causes of crime, violence, disease, illness and death worldwide, and this places considerable burden upon economies via loss in productivity and increases in spending on health care and law enforcement.<sup>1</sup> For the PAS users, there is a high risk of developing psychiatric symptoms such as anhedonia, depression and anxiety during acute and protracted withdrawal.<sup>2-5</sup> In addition, abuse of some PAS has been shown to produce psychotic symptoms requiring treatment – symptoms which are often indistinguishable from those of schizophrenia.<sup>6</sup> Conversely, individuals with an already present mental illness are at an increased risk of developing substance use disorders (SUDs), the lifetime prevalence of which ranges from 25% in depression and anxiety disorders to 47% in schizophrenia and 56% in bipolar disorder.<sup>7</sup> In these psychosis patients, PAS abuse tends to exacerbate already-present psychiatric symptoms and is associated with poorer treatment outcome.<sup>8</sup> While psychiatric drugs may be useful in the treatment of psychiatric symptoms associated with SUDs, it remains to be seen whether they are effective at improving SUD outcomes.

Antipsychotics, drugs which are normally used to treat psychosis in schizophrenia and acute mania in bipolar disorder, have also shown promise in the treatment of SUDs and it has been presumed that these benefits are greater in dually diagnosed bipolar and schizophrenia patients.<sup>12,13</sup> This class of compounds is characterized by antagonism of dopamine (DA), a neurotransmitter that is implicated in the rewarding effects of drugs. For instance, animal models of reward have demonstrated that antipsychotics reverse cocaine-, amphetamine-, morphine and

nicotine-induced decreases in threshold for rewarding brain stimulation,<sup>14-17</sup> increase responding for amphetamine and cocaine in the self-administration paradigm (indicative of decreased rewarding efficacy)<sup>18,19</sup> and block the establishment of a conditioned place preference to amphetamine, ethanol, and cocaine.<sup>20-22</sup> Animal models of relapse have evidenced that antipsychotics block drug- and cue-induced reinstatement of responding on the drug-associated lever during self-administration of heroin, cocaine and amphetamine<sup>23-25</sup> and prevent the ability of heroin and amphetamine to reinstate operant runway behavior.<sup>26,27</sup>

Positron-emission-tomography (PET) studies show that all PAS increase DA release in the ventral striatum in humans.<sup>28</sup> For their part, all antipsychotics have been evidenced to block D2 receptors in the striatum but recent evidence suggests that some newer antipsychotics may be distinguished by faster disassociation from D2 receptors and this may be the reason why they are less likely to induce anhedonia and extrapyramidal symptoms (EPS).<sup>29-31</sup> In addition to dopaminergic antagonism, a number of antipsychotics act on other neurotransmitter systems such as serotonin (5-HT), norepinephrine (NE).<sup>32,33</sup> which may mediate heightened anxiety and depressive symptoms during acute and protracted withdrawal from PAS.<sup>23,34,35</sup> Such a broad spectrum of action makes antipsychotics theoretically useful because they may target a number of psychiatric symptoms such as craving, anxiety and depression in addition to blocking the rewarding efficacy of PAS. Indeed, some newer (atypical) antipsychotics have shown promise as monotherapies in the treatment of mood and anxiety disorders.<sup>36-38</sup> However, evidence for the utility of antipsychotics for the treatment of SUDs has not been conclusive – with some studies evidencing a decrease and others no effect or even an increase in SUD symptomatology. Reasons for these discrepancies may include the type of antipsychotic and the type of PAS as well as the presence of comorbid psychiatric symptoms.

Up to this point, the majority of reviews detailing the efficacy of antipsychotics for SUDs have only pooled studies of schizophrenia and bipolar patients and have included both controlled as well as uncontrolled, open-label (switch design) trials and case reports.<sup>12,39,40</sup> The sole comprehensive review of the efficacy of antipsychotics in the non-psychosis population has focused on cocaine dependence.<sup>41</sup> The present review will examine randomized studies of antipsychotics in the treatment of SUDs in non-psychosis substance abusers (SD), as well as randomized and case-control studies (including retrospective studies) in psychosis dually-diagnosed (DD) substance abusers – simultaneously paying attention to antipsychotic and PAS type – with the aim of accounting for the aforementioned discrepancies that exist in the literature.

## **Methods**

A systematic search was performed in the electronic databases PubMed and EMBASE using the key words “amisulpride OR antipsychotic OR aripiprazole OR chlorpromazine OR clozapine OR flupenthixol OR fluphenazine OR haloperidol OR neuroleptic OR olanzapine OR perphenazine OR risperidone OR tiapride OR quetiapine OR ziprazidone” AND “alcohol OR amphetamine OR cannabis OR heroin OR marijuana OR methamphetamine OR opiate OR phencyclidine OR substance abuse OR substance use disorder OR smoking OR nicotine”. This search identified studies published between January 1, 1962 and June 1, 2009. Additionally, studies were identified by cross-referencing.

To be included in the review, studies had to address specifically the treatment of SUDs with antipsychotics. All psychosis patients (i.e. schizophrenia, schizoaffective, and bipolar disorder) with concomitant SUD were considered for inclusion in the DD group of studies. Treatment must have lasted longer than four weeks and outcomes must have been measured by craving, alcohol/drug use, and/or relapse. Only randomized studies were included in the SD

group. In order to increase the number of studies measuring the efficacy of antipsychotics for the treatment of SUDs in DD patients, case-control studies comparing two or more antipsychotics (retrospective or prospective) with no randomization were also included. Case reports, open-label (switch design) and cross-sectional studies were excluded from both DD and SD analysis. Considering the methodological limitations of DD studies and the heterogeneity of substances included in both DD and SD studies, studies included in this review were not amenable to quantitative meta-analytic treatment.

## **Results**

### ***DD and SD study characteristics***

A total of 43 studies were identified; of these, 23 fell into the category of DD and 20 fell into the category of SD. The 23 DD studies included 10 case-control and 13 randomized studies (Table 1; see Supplemental Table A for full table). Four of the studies in the DD group included primarily bipolar patients.<sup>42-45</sup> The remaining studies included primarily schizophrenia-spectrum disorders. Only two studies in the DD group employed a placebo-controlled design<sup>42,43</sup> and two studies had an open-label group receiving no medication.<sup>44,46</sup> Out of a total of 13 randomized studies in the DD group, ten were double-blind and three were open-label.<sup>44,47,48</sup> Four studies in the DD group were retrospective.<sup>49-52</sup> By contrast, 19 out of 20 studies in the SD group were placebo-controlled and all were double-blind and randomized (Table 2; see Supplemental Table B for full table).

### ***DD results***

#### **Alcohol and drug use (mostly cannabis)**

Five prospective DD schizophrenia studies investigated alcohol and drug use (mostly cannabis). A large 144-week case-control study (N=151) found that clozapine treatment was

associated with significantly lower drinking severity, fewer days of alcohol use, a marginally significant reduction in severity of drug use (a majority of cannabis users) and greater remission.<sup>53</sup> Another large 144-week case-control study (N=362) found that patients compliant with atypicals (clozapine, risperidone and olanzapine) were significantly less likely to use alcohol and drugs (unspecified) compared to those compliant with typicals and those receiving no medication for 90 days.<sup>46</sup> Similarly, a large randomized trial (N=115) found that long-acting injectable risperidone was associated with significantly less alcohol and drug use (unspecified), lower psychopathology, less EPS and better compliance with a SUD treatment program compared to zuclopenthixol depot.<sup>48</sup> Moreover, a case-control study found that patients receiving clozapine at the first 6-month period of substance abuse remission were significantly less likely to relapse to alcohol and drug use (a majority of cannabis users), compared to those receiving olanzapine, risperidone and typicals.<sup>54</sup> Finally, a case-control study comparing olanzapine to typicals found that olanzapine was associated with improvements in symptoms and psychosocial function; however, both treatments lead to significant decreases in alcohol use.<sup>55</sup>

Three retrospective studies in our sample investigated antipsychotic treatment of alcohol and drug use in schizophrenia patients. A retrospective study of clozapine versus risperidone in schizophrenia patients with alcohol and cannabis use disorders revealed that clozapine-treatment was associated with significantly lower rates of relapse at one year of treatment.<sup>49</sup> Another retrospective comparison found clozapine to be more effective than olanzapine, and olanzapine to be more effective than haloperidol for decreasing relapse in schizophrenia patients with alcohol use disorder.<sup>51</sup> Moreover, a larger retrospective comparison found that DD patients that were switched to or maintained on atypicals (primarily olanzapine and risperidone) evidenced significant decreases in alcohol and psychological addiction severity index (ASI) scores,



compared to those who were treated with typicals.<sup>52</sup> However, in this study, multiple regression analysis revealed no significantly greater improvement in any ASI scores for those individuals who were switched to or maintained on atypicals.

A study that examined alcoholism in bipolar patients found that quetiapine add-on treatment significantly decreased depressive symptoms compared to placebo but was no better at reducing drinking variables.<sup>42</sup> On the other hand, a more recent pilot study by the same authors found that quetiapine reduced heavy drinking days and increased treatment compliance compared to placebo.<sup>43</sup>

Two randomized double-blind studies specifically examined cannabis use in schizophrenia patients receiving olanzapine compared to risperidone. One found equal reductions in cannabis use and craving from baseline<sup>56</sup>, while the other found equal reductions in cannabis craving and a preferential benefit of risperidone on craving.<sup>57</sup>

Finally, heroin use was examined in a prospective case-control trial of olanzapine, in combination with opioid agonists, in schizophrenia patients. Results demonstrated that olanzapine significantly reduced psychopathology and heroin use as well as improved treatment retention compared to haloperidol.<sup>58</sup>

### Stimulants

Seven studies investigated antipsychotics for stimulant dependence in DD patients. One randomized, double-blind study failed to find a significant effect of olanzapine and risperidone on cocaine use and craving.<sup>57</sup> Another randomized double-blind trial found haloperidol to be associated with significantly less craving compared to olanzapine in cocaine-dependant schizophrenia patients.<sup>59</sup> A case-control trial of schizophrenia patients found that risperidone was associated with reduced psychopathology, less cue-elicited cocaine craving and lower rates of

relapse compared to typical agents.<sup>60</sup> However, more recent randomized double-blind study by the same authors demonstrated olanzapine to significantly reduce cue-elicited craving but not cocaine use compared to typical antipsychotics.<sup>61</sup>

Two randomized studies found quetiapine treatment to be equally as efficient as risperidone<sup>45</sup> and more efficient than typicals at reducing stimulant craving in bipolar patients.<sup>44</sup> On the other hand, a small placebo-controlled trial did not find any difference between quetiapine and placebo on cocaine use or craving in bipolar patients.<sup>43</sup>

### Tobacco

Four studies examined the effects of atypical antipsychotics on cigarette smoking in schizophrenia patients. One open-label randomized study found that schizophrenia patients treated with atypicals exhibited significantly higher quit rates and lower expired CO than patients treated with typicals.<sup>47</sup> Additionally, a small double-blind trial, that randomized patients to high, medium and low (sub-therapeutic) doses of clozapine, found that those individuals with therapeutic plasma levels of clozapine evidenced reductions in cigarettes smoked and expired carbon monoxide (CO), compared to their haloperidol baseline.<sup>62</sup> A more recent study by the same team found that those patients randomized to higher doses of clozapine evidenced a significant decrease in the number of cigarettes smoked compared to their haloperidol baseline; however, biomarkers such as levels of nicotine, cotinine and expired CO were not significantly reduced as a function of clozapine dose.<sup>63</sup> On the other hand, a more recent attempt to replicate these results using a similar study design, found no significant effect of clozapine treatment on plasma cotinine levels (considered to be the most reliable biomarker of smoking decrease and abstinence) at any dose.<sup>64</sup> Finally, one retrospective study found that olanzapine and typicals were associated with a significantly lower completion rate and greater desire to smoke

immediately after discharge from a SUD treatment program, compared to patients receiving risperidone and ziprasidone.<sup>50</sup>

### ***SD results***

#### Alcohol

Eleven studies investigated the effects of antipsychotics on alcohol use disorder in SD individuals. Olanzapine was found to significantly reduce cue-elicited craving and drinking when compared with placebo in a subset of individuals with the longer alleles of the DRD4 genotype (DRD4 L) but not in those with the shorter alleles (DRD4 S).<sup>65</sup> Similarly, quetiapine was found to reduce craving and drinking over placebo in Type B alcoholics but not in Type A alcoholics.<sup>66</sup> On the other hand, no difference between olanzapine and placebo was found in a study that did not differentiate between subsets of alcoholics.<sup>67</sup> Aripiprazole treatment was associated with the best outcomes of the atypical antipsychotics in undifferentiated alcoholics. One large placebo-controlled trial (N=295) found aripiprazole to significantly lower the amount of heavy alcohol consumption and alcohol dependence severity.<sup>68</sup> Another randomized, double-blind comparison of aripiprazole vs. naltrexone found treatment aripiprazole-treatment to be associated with a significantly longer abstinence time; however, naltrexone produced larger decreases in craving.<sup>69</sup>

The sole study of amisulpride found that the D2/D3 antagonist increased alcohol craving and relapse as compared to placebo.<sup>70</sup> Tiapride, another substituted benzamide with affinity for D2/D3 receptors and atypical properties in preclinical models as well as a very low incidence of EPS in humans<sup>71,72</sup> was superior to placebo in preventing relapse and decreasing drinking in alcoholics with an anxious or depressive temperament<sup>73</sup> and in a group of undifferentiated alcoholics.<sup>74</sup> However, more recent, larger placebo-controlled trials (combined N=360), showed tiapride to increase relapse over placebo in undifferentiated alcoholics.<sup>75,76</sup> Finally, the only

study in our sample investigating the use of flupenthixol decanoate for alcoholism found a significant increase in relapse in 281 alcoholics compared to placebo.<sup>77</sup>

### Stimulants

A total of nine studies investigated antipsychotic treatment of stimulant dependence in SD individuals. One study of flupenthixol decanoate for the treatment of stimulant abuse found the antipsychotic to be superior to placebo for reducing crack cocaine use.<sup>78</sup> Five other placebo-controlled studies failed to find any significant differences in cocaine use or craving with either risperidone or olanzapine treatment.<sup>79-83</sup> However, risperidone increased depressive symptoms in one study.<sup>80</sup> Additionally, three placebo-controlled studies found atypical antipsychotics to significantly increase in stimulant use. In particular, an aggravation of drug use was found for olanzapine and cocaine,<sup>84</sup> risperidone (8mg/d) and cocaine<sup>85</sup> and aripiprazole and intravenous amphetamine.<sup>86</sup>

## **Discussion**

### ***DD studies***

In DD studies, the biggest improvements in SUD outcome measures were observed for clozapine in DD patients with alcohol, and possibly, cannabis use disorders.<sup>49,51,53,54</sup> There was also evidence that treatment with other atypical antipsychotics such as quetiapine, olanzapine and risperidone may lead to improvements in alcohol and drug use (mostly cannabis).<sup>43,46,48,51,54,56,57</sup> Interestingly, the largest placebo-controlled study in the DD group investigating alcohol use found no difference between quetiapine and placebo in bipolar patients.<sup>42</sup> However, it must be noted that in this study quetiapine was administered as add-on therapy to mood stabilizers, which makes it difficult to determine the effects of quetiapine alone on alcohol dependence.

Findings in DD patients need to be tempered by the fact that many of the studies in this group employed a case-control or retrospective design. One limitation of case-control and retrospective studies with clozapine may be that this medication is more likely to be tried in individuals who are non-responsive to treatment with other antipsychotics.<sup>53</sup> Overall, the difficulty in maintaining treatment compliance in DD patients renders finding large number of patients for randomized studies a hard task and precludes us from drawing causal relationships between atypical or typical treatment and SUDs. Nevertheless, of all the DD studies included in this review, the studies involving the largest sample sizes and having the longest duration of treatment were the clozapine studies. It is therefore difficult to rule out the results from these studies when evaluating the potential benefits of clozapine for SUD outcomes in DD patients.

The DD studies investigating atypical antipsychotic treatment of stimulant dependence showed reductions in craving<sup>44,45,57,61</sup> or no effect.<sup>43,59</sup> One possibility is that while these studies were randomized, many of them contained small sample sizes and may have lacked the power to detect significant differences in stimulant use as a result of antipsychotic treatment. Providing support for this possibility, there is evidence that craving predicts relapse to a variety of PAS such alcohol, cocaine, tobacco and opiates.<sup>88-91</sup> However, despite these putative relationships, the effect of antipsychotics on stimulant dependence remains inconclusive.

Current research suggests that a pharmacokinetic interaction between cigarette smoking and specific antipsychotics may lead to increases in antipsychotic plasma levels and antipsychotic-induced side-effects, thereby making it difficult for patients to stop smoking. A study by Stuyt et al.<sup>50</sup> revealed that significantly more patients treated with olanzapine and typicals reported a desire to smoke immediately after discharge from a dual diagnosis treatment program, compared to those treated with risperidone and ziprazidone. The authors explained

these data as being due to an induction of the cytochrome P450 isoenzyme 1A2 (CYP1A2) by cigarette smoke,<sup>50</sup> which has been shown to speed up metabolism of some atypicals such as clozapine, olanzapine, and typicals such as haloperidol, chlorpromazine, thiothixene and fluphenazine,<sup>92,93</sup> leading to as much as a 1.5-fold elevation in plasma clozapine levels when patients attempt to quit smoking.<sup>94</sup> By contrast, other studies that did not ask smokers to abstain from smoking (i.e. provided free unlimited cigarettes to patients) found clozapine to decrease<sup>62,63</sup> or to have no effect<sup>64</sup> on smoking. The only other study that we reviewed, which asked patients to abstain from smoking, revealed that significantly more patients on atypicals than typicals were willing to abstain from smoking for the entire duration of the 12-week trial<sup>47</sup>. Intriguingly, only two out of four of the agents in their atypical group are metabolized by CYP1A2, whereas all of the antipsychotics in the typical group are metabolized by CYP1A2.<sup>92,93</sup> As a whole, the preliminary positive evidence of atypicals for the treatment of tobacco dependence needs to be corroborated by future studies with larger sample sizes.

### ***SD studies***

Apart from two studies with aripiprazole that found improvements in alcohol dependence,<sup>68,69</sup> the majority of studies – which did not differentiate between subtypes of alcoholics – found both typical and atypical antipsychotics to increase relapse in SD individuals.<sup>67,70,75-77</sup> By contrast, other trials found atypical antipsychotics to be effective – but only in some subtypes of alcoholics. In particular, Kampman et al.<sup>66</sup> found that quetiapine decreased alcohol craving and drinking in Type B alcoholics, but not in Type A alcoholics – the former being characterized by an increased presence of psychopathology.<sup>95</sup> Another placebo-controlled trial found that tiapride decreased drinking and relapse in alcoholics with symptoms of anxiety and depression.<sup>73</sup> In addition, Hutchinson et al.<sup>65</sup> found that olanzapine decreased cue-

elicited craving for alcohol and drinking over placebo; but only in individuals with the DRD4 L genotype. These results suggest that alcoholics with certain phenotypes and genotypes may be more likely to respond to treatment with atypical antipsychotics.

The studies which we reviewed suggest that typical and atypical antipsychotics are not effective treatments of stimulant dependence in SD individuals,<sup>79-83</sup> and may, in some cases, aggravate stimulant use. For example, risperidone was shown to aggravate cocaine use at high doses (8mg/day) in SD individuals<sup>85</sup> Another study found that olanzapine increased cocaine use compared to placebo.<sup>84</sup> In addition, aripiprazole was found to aggravate stimulant use in intravenous amphetamine users; causing a spike to 100% amphetamine-positive urine screens in the last 10 weeks of the study in aripiprazole-treated subjects.<sup>86</sup>

Surprisingly, the only study that has found improvements in stimulant use was involving flupenthixol decanoate.<sup>78</sup> While initial results showed that flupenthixol decreased cocaine use over placebo, a later publication revealed that 15% of patients treated with flupenthixol stopped crack use due to the occurrence of severely distressing involuntary muscular restlessness (akathisia) after smoking crack-cocaine.<sup>96</sup> Similar EPS were found in a study of the effects of flupenthixol on subjective responses to intravenous cocaine.<sup>97</sup> In this 11-day study (which did not meet our inclusion criteria), individuals randomized to the high dose of flupenthixol evidenced a high rate of dystonic reactions (29%) and increased desire for the drug. In sum, the considerable number of SD studies reporting disturbing EPS and aggravations of stimulant use show that typical and atypical antipsychotics are not a clinically useful treatment for stimulant dependence in non-psychosis individuals.

## Side-effects

The benefits of antipsychotics for treating SUDs in DD and SD individuals need to be weighed against the potential for noncompliance and relapse to substance abuse as a consequence of increased side-effects. Regardless of psychiatric comorbidity, antipsychotics may interact with PAS to increase EPS.<sup>96-98</sup> Moreover, smoking cessation may induce intoxication with clozapine, olanzapine and many typical agents, potentially leading to increased adverse effects.<sup>94,99</sup> During cases of alcohol withdrawal syndrome, treatment with antipsychotics has been found to be particularly dangerous because some of these compounds may lower seizure threshold.<sup>100</sup> Importantly, in DD patients, there is evidence that antipsychotic-induced side-effects are associated with noncompliance, psychotic relapse and elevated substance abuse.<sup>101-104</sup> Similarly, in SD individuals, there is evidence that antipsychotic-induced side-effects are associated with low treatment retention and elevated substance abuse.<sup>85</sup> These data demonstrate that clinicians involved in the treatment of DD patients should pay particular attention to interactions between specific antipsychotics and PAS. They also suggest that antipsychotic treatment of SUDs in SD individuals may not outweigh the risk for harm.

## Conclusion

DD studies suggest that atypical antipsychotics – especially clozapine – may decrease substance use in individuals with alcohol, and drug use disorders (mostly cannabis). SD studies suggest that atypical antipsychotics may be beneficial for the treatment of alcohol dependence – at least in some subpopulations of alcoholics. They also suggest that these agents are not effective at treating stimulant dependence and may aggravate the condition in some cases. Clinicians must bear in mind that antipsychotics are useful for the treatment of stimulant-induced



psychotic disorders, but they must be cautious when using high doses of antipsychotics for the long-term treatment of SUD in stimulant abusers.

Further large-scale studies with long duration of treatment are required to measure the efficacy of clozapine on alcohol and cannabis dependence in DD patients. In addition, larger randomized trials are needed to determine the precise impact of atypical antipsychotics on stimulant dependence in DD patients. Finally, future studies should investigate which subgroups of SD alcoholics may benefit most from atypical therapy.

### **Financial Disclosures**

The authors have no competing interests to declare.

## References

1. Monteiro MG. A World Health Organization perspective on alcohol and illicit drug use and health. *Eur Addict Res* 2001;7:98-103.
2. Leventhal AM, Kahler CW, Ray LA, et al. Anhedonia and amotivation in psychiatric outpatients with fully remitted stimulant use disorder. *Am J Addict* 2008;17:218-23.
3. Leventhal AM, Ramsey SE, Brown RA, et al. Dimensions of depressive symptoms and smoking cessation. *Nicotine Tob Res* 2008;10:507-17.
4. Martinotti G, Nicola MD, Reina D, et al. Alcohol protracted withdrawal syndrome: the role of anhedonia. *Subst Use Misuse* 2008;43:271-84.
5. Walsh SL, Stoops WW, Moody DE, et al. Repeated dosing with oral cocaine in humans: assessment of direct effects, withdrawal, and pharmacokinetics. *Exp Clin Psychopharmacol* 2009;17:205-16.
6. Caton CL, Drake RE, Hasin DS, et al. Differences between early-phase primary psychotic disorders with concurrent substance use and substance-induced psychoses. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:137-45.
7. Regier DA, Farmer ME, Rae DS, et al. Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse. Results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) Study. *JAMA* 1990;264:2511-8.
8. Moos RH, Nichol AC, Moos BS. Risk factors for symptom exacerbation among treated patients with substance use disorders. *Addiction* 2002;97:75-85.
9. Bailey KP. Pharmacological treatments for substance use disorders. *J Psychosoc Nurs Ment Health Serv* 2004;42:14-20.

10. Quello SB, Brady KT, Sonne SC. Mood disorders and substance use disorder: a complex comorbidity. *Sci Pract Perspect* 2005;3:13-21.
11. Hughes JR, Stead LF, Lancaster T. Antidepressants for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;CD000031.
12. Green AI, Noordsy DL, Brunette MF, et al. Substance abuse and schizophrenia: pharmacotherapeutic intervention. *J Subst Abuse Treat* 2008;34:61-71.
13. Tohen M, Vieta E. Antipsychotic agents in the treatment of bipolar mania. *Bipolar Disord* 2009;11 Suppl 2:45-54.
14. Barrett RJ, White DK. Reward system depression following chronic amphetamine: antagonism by haloperidol. *Pharmacol Biochem Behav* 1980;13:555-9.
15. Rompre PP, Wise RA. Opioid-neuroleptic interaction in brainstem self-stimulation. *Brain Res* 1989;477:144-51.
16. Huston-Lyons D, Sarkar M, Kornetsky C. Nicotine and brain-stimulation reward: interactions with morphine, amphetamine and pimozide. *Pharmacol Biochem Behav* 1993;46:453-7.
17. Xi ZX, Yang Z, Li SJ, et al. Levo-tetrahydropalmatine inhibits cocaine's rewarding effects: experiments with self-administration and brain-stimulation reward in rats. *Neuropharmacology* 2007;53:771-82.
18. Yokel RA, Wise RA. Attenuation of intravenous amphetamine reinforcement by central dopamine blockade in rats. *Psychopharmacology (Berl)* 1976;48:311-8.
19. Winsauer PJ, Moerschbaecher JM, Roussell AM. Differential antagonism of cocaine self-administration and cocaine-induced disruptions of learning by haloperidol in rhesus monkeys. *J Exp Anal Behav* 2008;89:225-46.

20. Hoffman DC, Donovan H. Effects of typical, atypical, and novel antipsychotic drugs on amphetamine-induced place conditioning in rats. *Drug Dev Res* 1995;36:193-8.
21. Arolfo MP, McMillen BA. Tiospirone and the reinforcing effects of cocaine in the conditioned place preference paradigm in rats. *J Pharm Pharmacol* 2000;52:977-81.
22. Walker BM, Ettenberg A. Intracerebroventricular ethanol-induced conditioned place preferences are prevented by fluphenazine infusions into the nucleus accumbens of rats. *Behav Neurosci* 2007;121:401-10.
23. Stewart J. Pathways to relapse: the neurobiology of drug- and stress-induced relapse to drug-taking. *J Psychiatry Neurosci* 2000;25:125-36.
24. Gál K, Gyertyán I. Dopamine D3 as well as D2 receptor ligands attenuate the cue-induced cocaine-seeking in a relapse model in rats. *Drug and Alcohol Depend* 2006;81:63-70.
25. Feltenstein MW, Altar CA, See RE. Aripiprazole blocks reinstatement of cocaine seeking in an animal model of relapse. *Biol Psychiatry* 2007;61:582-90.
26. Ettenberg A. Haloperidol prevents the reinstatement of amphetamine-rewarded runway responding in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 1990;36:635-8.
27. Ettenberg A, MacConell LA, Geist TD. Effects of haloperidol in a response-reinstatement model of heroin relapse. *Psychopharmacology (Berl)* 1996;124:205-10.
28. Volkow ND, Fowler JS, Wang GJ, et al. Dopamine in drug abuse and addiction: results of imaging studies and treatment implications. *Arch Neurol* 2007;64:1575-9.
29. Kapur S, Seeman P. Does fast dissociation from the dopamine D2 receptor explain the action of atypical antipsychotics?: a new hypothesis. *Am J Psychiatry* 2001;158:360-9.
30. Kapur S, Remington G, Zipursky RB, et al. The D2 dopamine receptor occupancy of

- risperidone and its relationship to extrapyramidal symptoms: a PET study. *Life Sci* 1995;57:PL103-7.
31. de Haan L, Lavalaye J, van Bruggen M, et al. Subjective experience and dopamine D2 receptor occupancy in patients treated with antipsychotics: clinical implications. *Can J Psychiatry* 2004;49:290-6.
  32. Roth BL, Sheffler DJ, Kroeze WK. Magic shotguns versus magic bullets: selectively non-selective drugs for mood disorders and schizophrenia. *Nat Rev Drug Discov* 2004;3:353-9.
  33. Hyttel J, Larsen JJ, Christensen AV, et al. Receptor-binding profiles of neuroleptics. *Psychopharmacology Suppl* 1985;2:9-18.
  34. Ciccocioppo R. The role of serotonin in craving: from basic research to human studies. *Alcohol Alcohol* 1999;34:244-53.
  35. Sofuoglu M, Sewell RA. Norepinephrine and stimulant addiction. *Addict Biol* 2009;14:119-29.
  36. Papakostas GI, Shelton RC. Use of atypical antipsychotics for treatment-resistant major depressive disorder. *Curr Psychiatry Rep* 2008;10:481-6.
  37. Cruz N, Sanchez-Moreno J, Torres F, et al. Efficacy of modern antipsychotics in placebo-controlled trials in bipolar depression: a meta-analysis. *Int J Neuropsychopharmacol* 2009;1-10.
  38. Davidson JR. First-line pharmacotherapy approaches for generalized anxiety disorder. *J Clin Psychiatry* 2009;70 Suppl 2:25-31.
  39. Wobrock T, Soyka M. Pharmacotherapy of schizophrenia with comorbid substance use disorder--reviewing the evidence and clinical recommendations. *Prog*

- Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2008;32:1375-85.
40. Vornik LA, Brown ES. Management of comorbid bipolar disorder and substance abuse. *J Clin Psychiatry* 2006;67 Suppl 7:24-30.
  41. Amato L, Minozzi S, Pani PP, et al. Antipsychotic medications for cocaine dependence. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;CD006306.
  42. Brown ES, Garza M, Carmody TJ. A randomized, double-blind, placebo-controlled add-on trial of quetiapine in outpatients with bipolar disorder and alcohol use disorders. *J Clin Psychiatry* 2008;69:701-5.
  43. Brown ES, Gabrielson B, Gu P. A pilot study of quetiapine in patients with bipolar disorder and cocaine dependence. *J Dual Diagn* 2010; 6:16-24.
  44. Brown ES, Nejtek VA, Perantie DC, et al. Cocaine and amphetamine use in patients with psychiatric illness: a randomized trial of typical antipsychotic continuation or discontinuation. *J Clin Psychopharmacol* 2003;23:384-8.
  45. Nejtek VA, Avila M, Chen LA, et al. Do atypical antipsychotics effectively treat co-occurring bipolar disorder and stimulant dependence? A randomized, double-blind trial. *J Clin Psychiatry* 2008;69:1257-66.
  46. Swanson J, Van Dorn RA, Swartz MS. Effectiveness of atypical antipsychotics for substance use in schizophrenia patients. *Schizophr Res* 2007;94:114-8.
  47. George TP, Ziedonis DM, Feingold A, et al. Nicotine transdermal patch and atypical antipsychotic medications for smoking cessation in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2000;157:1835-42.
  48. Rubio G, Martinez I, Ponce G, et al. Long-acting injectable risperidone compared with zuclopenthixol in the treatment of schizophrenia with substance abuse comorbidity. *Can J*

- Psychiatry 2006;51:531-9.
49. Green AI, Burgess ES, Dawson R, et al. Alcohol and cannabis use in schizophrenia: effects of clozapine vs. risperidone. *Schizophr Res* 2003;60:81-5.
50. Stuyt EB, Sajbel TA, Allen MH. Differing effects of antipsychotic medications on substance abuse treatment patients with co-occurring psychotic and substance abuse disorders. *Am J Addict* 2006;15:166-73.
51. Brunette MF, O'Keefe C, Zimmet SV, et al. Clozapine, olanzapine, or typical antipsychotics for alcohol use disorder in patients with schizophrenia. *J Dual Diagn* 2008;4:344-54.
52. Petrakis IL, Leslie D, Finney JW, et al. Atypical antipsychotic medication and substance use-related outcomes in the treatment of schizophrenia. *Am J Addict* 2006;15:44-9.
53. Drake RE, Xie H, McHugo GJ, et al. The effects of clozapine on alcohol and drug use disorders among patients with schizophrenia. *Schizophr Bull* 2000;26:441-9.
54. Brunette MF, Drake RE, Xie H, et al. Clozapine use and relapses of substance use disorder among patients with co-occurring schizophrenia and substance use disorders. *Schizophr Bull* 2006;32:637-43.
55. Noordsy DL, O'Keefe C, Mueser KT, et al. Six-month outcomes for patients who switched to olanzapine treatment. *Psychiatr Serv* 2001;52:501-7.
56. van Nimwegen LJ, de Haan L, van Beveren NJ, et al. Effect of olanzapine and risperidone on subjective well-being and craving for cannabis in patients with schizophrenia or related disorders: a double-blind randomized controlled trial. *Can J Psychiatry* 2008;53:400-5.
57. Akerele E, Levin FR. Comparison of olanzapine to risperidone in substance-abusing

- individuals with schizophrenia. *Am J Addict* 2007;16:260-8.
58. Gerra G, Di Petta G, D'Amore A, et al. Combination of olanzapine with opioid-agonists in the treatment of heroin-addicted patients affected by comorbid schizophrenia spectrum disorders. *Clin Neuropharmacol* 2007;30:127-35.
59. Sayers SL, Campbell EC, Kondrich J, et al. Cocaine abuse in schizophrenic patients treated with olanzapine versus haloperidol. *J Nerv Ment Dis* 2005;193:379-86.
60. Smelson DA, Losonczy MF, Davis CW, et al. Risperidone decreases craving and relapses in individuals with schizophrenia and cocaine dependence. *Can J Psychiatry* 2002;47:671-5.
61. Smelson DA, Ziedonis DM, Williams JM, et al. The Efficacy of Olanzapine for Decreasing Cue-Elicited Craving in Individuals With Schizophrenia and Cocaine Dependence: A Preliminary Report. *J Clin Psychopharmacol* 2006;26:9-12.
62. McEvoy JP, Freudenreich O, McGee M, et al. Clozapine decreases smoking in patients with chronic schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1995;37:550-2.
63. McEvoy JP, Freudenreich O, Wilson WH. Smoking and therapeutic response to clozapine in patients with schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1999;46:125-9.
64. de Leon J, Diaz FJ, Josiassen RC, et al. Does clozapine decrease smoking? *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2005;29:757-62.
65. Hutchison KE, Ray L, Sandman E, et al. The effect of olanzapine on craving and alcohol consumption. *Neuropsychopharmacology* 2006;31:1310-7.
66. Kampman KM, Pettinati HM, Lynch KG, et al. A double-blind, placebo-controlled pilot trial of quetiapine for the treatment of Type A and Type B alcoholism. *J Clin Psychopharmacol* 2007;27:344-51.



67. Guardia J, Segura L, Gonzalvo B, et al. A double-blind, placebo-controlled study of olanzapine in the treatment of alcohol-dependence disorder. *Alcohol Clin Exp Res* 2004;28:736-45.
68. Anton RF, Kranzler H, Breder C, et al. A randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of aripiprazole for the treatment of alcohol dependence. *J Clin Psychopharmacol* 2008;28:5-12.
69. Martinotti G, Di Nicola M, Di Giannantonio M, et al. Aripiprazole in the treatment of patients with alcohol dependence: a double-blind, comparison trial vs. naltrexone. *J Psychopharmacol* 2009;23:123-9.
70. Marra D, Warot D, Berlin I, et al. Amisulpride does not prevent relapse in primary alcohol dependence: results of a pilot randomized, placebo-controlled trial. *Alcohol Clin Exp Res* 2002;26:1545-52.
71. Dose M, Lange HW. The benzamide tiapride: treatment of extrapyramidal motor and other clinical syndromes. *Pharmacopsychiatry* 2000;33:19-27.
72. Scatton B, Cohen C, Perrault G, et al. The preclinical pharmacologic profile of tiapride. *Eur Psychiatry* 2001;16 Suppl 1:29s-34s.
73. Shaw GK, Majumdar SK, Waller S, et al. Tiapride in the long-term management of alcoholics of anxious or depressive temperament. *Br J Psychiatry* 1987;150:164-8.
74. Shaw GK, Waller S, Majumdar SK, et al. Tiapride in the prevention of relapse in recently detoxified alcoholics. *Br J Psychiatry* 1994;165:515-23.
75. Gual A, Monras M. Eficacia de tiapride en el mantenimiento de la abstinencia en alcohólicos desintoxicados. Resultados de un ensayo clínico a doble ciego frente a placebo. *Adicciones* 2002;14:321-6.

76. Bender S, Scherbaum N, Soyka M, et al. The efficacy of the dopamine D2/D3 antagonist tiapride in maintaining abstinence: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in 299 alcohol-dependent patients. *Int J Neuropsychopharmacol* 2007;10:653-60.
77. Wiesbeck GA, Weijers HG, Lesch OM, et al. Flupenthixol decanoate and relapse prevention in alcoholics: results from a placebo-controlled study. *Alcohol Alcohol* 2001;36:329-34.
78. Gawin FH, Khalsa-Denison ME, Jatlow P. Flupenthixol and desipramine treatment of crack users: double blind results. *Eur Neuropsychopharmacology* 1996;6:120-1(2).
79. Levin FR, McDowell D, Evans SM, et al. Pergolide mesylate for cocaine abuse: a controlled preliminary trial. *Am J Addict* 1999;8:120-7.
80. Loebl T, Angarita GA, Pachas GN, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of long-acting risperidone in cocaine-dependent men. *J Clin Psychiatry* 2008;69:480-6.
81. Hamilton JD, Nguyen QX, Gerber RM, et al. Olanzapine in cocaine dependence: a double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Addict* 2009;18:48-52.
82. Grabowski J, Rhoades H, Stotts A, et al. Agonist-like or antagonist-like treatment for cocaine dependence with methadone for heroin dependence: two double-blind randomized clinical trials. *Neuropsychopharmacology* 2004;29:969-81.
83. Reid MS, Casadonte P, Baker S, et al. A placebo-controlled screening trial of olanzapine, valproate, and coenzyme Q10/L-carnitine for the treatment of cocaine dependence. *Addiction* 2005;100 Suppl 1:43-57.
84. Kampman KM, Pettinati H, Lynch KG, et al. A pilot trial of olanzapine for the treatment of cocaine dependence. *Drug Alcohol Depend* 2003;70:265-73.

85. Grabowski J, Rhoades H, Silverman P, et al. Risperidone for the treatment of cocaine dependence: randomized, double-blind trial. *J Clin Psychopharmacol* 2000;20:305-10.
86. Tiihonen J, Kuoppasalmi K, Fohr J, et al. A comparison of aripiprazole, methylphenidate, and placebo for amphetamine dependence. *Am J Psychiatry* 2007;164:160-2.
87. Opgen-Rhein C, Dettling M. Clozapine-induced agranulocytosis and its genetic determinants. *Pharmacogenomics* 2008;9:1101-11.
88. Gordon SM, Sterling R, Siatkowski C, et al. Inpatient desire to drink as a predictor of relapse to alcohol use following treatment. *Am J Addict* 2006;15:242-5.
89. Paliwal P, Hyman SM, Sinha R. Craving predicts time to cocaine relapse: further validation of the Now and Brief versions of the cocaine craving questionnaire. *Drug Alcohol Depend* 2008;93:252-9.
90. Ferguson SG, Shiffman S. The relevance and treatment of cue-induced cravings in tobacco dependence. *J Subst Abuse Treat* 2009;36:235-43.
91. Lubman DI, Yucel M, Kettle JW, et al. Responsiveness to drug cues and natural rewards in opiate addiction: associations with later heroin use. *Arch Gen Psychiatry* 2009;66:205-12.
92. Dahl ML. Cytochrome p450 phenotyping/genotyping in patients receiving antipsychotics: useful aid to prescribing? *Clin Pharmacokinet* 2002;41:453-70.
93. Ereshefsky L, Saklad SR, Watanabe MD, et al. Thiothixene pharmacokinetic interactions: a study of hepatic enzyme inducers, clearance inhibitors, and demographic variables. *J Clin Psychopharmacol* 1991;11:296-301.
94. de Leon J. Atypical antipsychotic dosing: the effect of smoking and caffeine. *Psychiatr Serv* 2004;55:491-3.

95. Bottlender M, Preuss UW, Soyka M. Association of personality disorders with Type A and Type B alcoholics. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2006;256:55-61.
96. Gawin FH, Khalsa-Denison ME, Jatlow P. Flupentixol-induced aversion to crack cocaine. *N Engl J Med* 1996;334:1340-1.
97. Evans SM, Walsh SL, Levin FR, et al. Effect of flupentixol on subjective and cardiovascular responses to intravenous cocaine in humans. *Drug Alcohol Depend* 2001;64:271-83.
98. Potvin S, Blanchet P, Stip E. Substance abuse is associated with increased extrapyramidal symptoms in schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Res* 2009;113:181-3.
99. Ruissen A, van Schaik AM, Beijnen JH. Clozapine use and abrupt smoking cessation; a potentially life-threatening combination. *Tijdschr Psychiatr* 2009;51:699-703.
100. Gillman MA, Lichtigfeld FJ. The drug management of severe alcohol withdrawal syndrome. *Postgrad Med J* 1990;66:1005-9.
101. de Haan L, Booij J, Lavalaye J, et al. Occupancy of dopamine D2 receptors by antipsychotic drugs is related to nicotine addiction in young patients with schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)* 2006;183:500-5.
102. Naber D, Karow A. Good tolerability equals good results: the patient's perspective. *Eur Neuropsychopharmacol* 2001;11 Suppl 4:S391-6.
103. Hunt GE, Bergen J, Bashir M. Medication compliance and comorbid substance abuse in schizophrenia: impact on community survival 4 years after a relapse. *Schizophr Res* 2002;54:253-64.
104. Robinson DG, Woerner MG, Alvir JM, et al. Predictors of medication discontinuation by patients with first-episode schizophrenia and schizoaffective disorder. *Schizophr Res*

2002;57:209-19.

**Table 1: DD results**

Study	N	Dx	Wks	SUD(s)	Treatment	R	D	P	Outcome(s)
Swanson et al. 2007 <sup>46</sup>	362	SCZ	144	Alcohol + drugs	ATP vs. TYP vs. NA	N	N	N	ATP ↓ substance use
Drake et al. 2000 <sup>53</sup>	151	SCZ	144	Alcohol + drugs	CLO vs. TYP	N	N	N	CLO ↓ substance use ↓ relapse
Brunette et al. 2006 <sup>54</sup>	95	SCZ	96	Alcohol + drugs	CLO vs. ATP vs. TYP	N	N	N	CLO ↓ relapse
Petrakis et al. 2006 <sup>52</sup>	249	SCZ	48	Alcohol + drugs	ATP vs. TYP	N	N	N	No difference
Rubio et al. 2006 <sup>48</sup>	115	SCZ	24	Alcohol + drugs	RIS (inj) vs. ZUC (inj)	Y	N	N	RIS ↓ substance use
Green et al. 2003 <sup>49</sup>	41	SCZ	48	Alcohol + cannabis	CLO vs. RIS	N	N	N	CLO ↓ relapse
Brunette et al. 2008 <sup>51</sup>	86	SCZ	24	Alcohol	CLO vs. OLA vs. TYP	N	N	N	CLO ↓ relapse
Noordsy et al. 2001 <sup>55</sup>	38	SCZ	24	Alcohol	OLA vs. TYP	N	N	N	Equal ↓ alcohol use
Brown et al. 2008 <sup>42</sup>	102	BD	12	Alcohol	QTP	Y	Y	Y	No difference

Brown et al. 2010 <sup>43</sup>	12	BD	12	Stimulants + alcohol	QTP	Y	Y	Y	QTP ↓ alcohol use
Brown et al. 2003 <sup>44</sup>	24	BD	12	Stimulants	QTP vs. TYP vs. NA	Y	N	N	QTP ↓ craving
Nejtek et al. 2008 <sup>45</sup>	94	BD	20	Stimulants	QTP vs. RIS	Y	Y	N	Equal ↓ craving
Smelson et al. 2002 <sup>60</sup>	18	SCZ	6	Stimulants	RIS vs. TYP	N	N	N	RIS ↓ relapse ↓ craving
Smelson et al. 2006 <sup>61</sup>	31	SCZ	6	Stimulants	OLA vs. HAL	Y	Y	N	OLA ↓ craving
Sayers et al. 2005 <sup>59</sup>	24	SCZ	26	Stimulants	OLA vs. HAL	Y	Y	N	HAL ↓ craving
Akerele & Levin, 2007 <sup>57</sup>	28	SCZ	14	Stimulants + cannabis	OLA vs. RIS	Y	Y	N	Equal ↓ cannabis use; RIS ↓ cannabis craving
van Nimwegen et al. 2008 <sup>56</sup>	42	SCZ	6	Cannabis	OLA vs. RIS	Y	Y	N	Equal ↓ use ↓ craving
Gerra et al. 2007 <sup>58</sup>	61	SCZ	12	Heroin	OLA vs. HAL	N	N	N	OLA ↓ use
Stuyt et al.	55	SCZ	144	Tobacco	OLA vs. RIS	N	N	N	OLA + TYP ↑

2006 <sup>50</sup>					vs. ZIP vs. TYP				craving
George et al. 2000 <sup>47</sup>	44	SCZ	10	Tobacco	ATP vs. TYP	Y	N	N	ATP ↓ relapse ↓ use
McEvoy et al. 1995 <sup>62</sup>	12	SCZ	12	Tobacco	CLO vs. HAL	Y	Y	N	Med + Hi CLO ↓ use
McEvoy et al. 1999 <sup>63</sup>	55	SCZ	12	Tobacco	CLO vs. HAL	Y	Y	N	Med + Hi CLO ↓ use
de Leon et al. 2005 <sup>64</sup>	38	SCZ	16	Tobacco	CLO vs. HAL	Y	Y	N	No difference

Table legend: ↑ = increase, ↓ = decrease, *N* = sample size (intent-to-treat population), dx = diagnosis (majority), wks = weeks, stimulants = amphetamines and/or cocaine, inj = injectable, SCZ = schizophrenia, BD = bipolar disorder, R = randomized, D = double-blind, P = placebo-controlled, Med = medium dose, Hi = high dose, ATP = mixed atypicals, TYP = mixed typicals, CLO = clozapine, OLA = olanzapine, RIS = risperidone, QTP = quetiapine, ZIP = ziprasidone, ZUC = zuclopenthixol, HAL = haloperidol, NA = no medication.



**Table 2: SD results**

Study	N	Wks	SUD(s)	Treatment	R	D	P	Outcome(s)
Wiesbeck et al. 2001 <sup>77</sup>	281	48	Alcohol	FLU (inj)	Y	Y	Y	FLU ↑ relapse
Shaw et al. 1987 <sup>73</sup>	20	24	Alcohol	TIA	Y	Y	Y	TIA ↓ use ↓ relapse (anxio-depressive alcoholics)
Shaw et al. 1994 <sup>74</sup>	54	24	Alcohol	TIA	Y	Y	Y	TIA ↓ use ↓ relapse
Gual et al. 2002 <sup>75</sup>	81	24	Alcohol	TIA	Y	Y	Y	TIA ↑ relapse
Bender et al. 2006 <sup>76</sup>	299	24	Alcohol	TIA	Y	Y	Y	TIA ↑ relapse
Marra et al. 2002 <sup>70</sup>	71	24	Alcohol	AMI	Y	Y	Y	AMI ↑ relapse ↑ craving
Guardia et al. 2004 <sup>67</sup>	60	12	Alcohol	OLA	Y	Y	Y	No difference
Hutchinson et al. 2006 <sup>65</sup>	64	12	Alcohol	OLA	Y	Y	Y	OLA ↓ use ↓ craving (DRD4 L gene)

Kampman et al. 2007 <sup>66</sup>	61	12	Alcohol	QTP	Y	Y	Y	QTP ↓ use ↓ craving (Type B subtype)
Anton et al. 2008 <sup>68</sup>	295	12	Alcohol	APZ	Y	Y	Y	APZ ↓ use
Martionotti et al. 2009 <sup>69</sup>	57	16	Alcohol	APZ vs. NAL	Y	Y	N	APZ ↓ relapse; NAL ↓ craving
Kampman et al. 2003 <sup>84</sup>	30	12	Stimulants	OLA	Y	Y	Y	OLA ↑ relapse
Reid et al. 2005 <sup>83</sup>	63	8	Stimulants	OLA	Y	Y	Y	No difference
Hamilton et al. 2009 <sup>81</sup>	48	16	Stimulants	OLA	Y	Y	Y	No difference
Levin et al. 1999 <sup>79</sup>	14	24	Stimulants	RIS	Y	Y	Y	No difference
Grabowski et al. 2000 <sup>85</sup>	125	12	Stimulants	RIS	Y	Y	Y	Hi RIS ↑ use
Grabowski et al. 2004 <sup>82</sup>	96	26	Stimulants	RIS	Y	Y	Y	No difference
Loebl et al. 2008 <sup>80</sup>	31	12	Stimulants	RIS (inj)	Y	Y	Y	RIS ↑ depressive symptoms

Tiihonen et al. 2007 <sup>86</sup>	36	20	Stimulants	APZ	Y	Y	Y	APZ ↑ use
Gawin et al. 1996 <sup>78</sup>	54	6	Stimulants	FLU (inj)	Y	Y	Y	FLU ↓ use

Table legend: ↑ = increase, ↓ = decrease, *N* = sample size (intent-to-treat population), wks = weeks, stimulants = amphetamine and/or cocaine, inj = injectable, R = randomized, D = double-blind, P = placebo-controlled, Hi = high dose, OLA = olanzapine, RIS = risperidone, TIA = tiapride, APZ = aripiprazole, QTP = quetiapine, AMI = amisulpride, FLU = flupenthixol, NAL = naltrexone.